

발간등록번호

11-1543000-002752-01

혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선  
기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품  
개발 및 산업화  
최종보고서

2019. 06. 10.

주관연구기관 / (주)비엔텍  
협동연구기관 / 비씨엘바이오제약(주)  
참여연구기관 / 동신대학교 산학협력단

농림축산식품부

# 제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

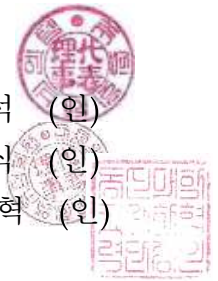
본 보고서를 “혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화”(개발기간 : 2016. 07 . ~ 2018. 12.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2019 . 2 . 8 .

주관연구기관명 : (주) 비 엔 텍 (대표자) 김 진 석 (인)

협동연구기관명 : 비씨엘바이오제약(주) (대표자) 왕 윤 식 (인)

참여기관명 : 동신대학교산학협력단 (대표자) 고 영 혁 (인)



주관연구책임자 : 김선오

협동연구책임자 : 왕윤식

참여기관책임자 : 박경목

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.



## 보고서 요약서

과제고유번호	116032-3	해 당 단 계 연 구 기 간	2018.01.01.~ 12.31	단 계 구 분	(해당단계)3/ (총 단계)3
연구사업명	단 위 사 업	농식품기술개발사업			
	사 업 명	고부가가치식품기술개발사업			
연구과제명	대 과 제 명	(해당 없음)			
	세 부 과 제 명	혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화			
연구책임자	김선오	해당단계 참여연구원 수	총: 15명 내부: 15명 외부: 명	해당단계 연구개발비	정부: 200,000천원 민간: 66,668천원 계: 266,668천원
		총 연구기간 참여연구원 수	총: 15명 내부: 15명 외부: 명	총 연구개발비	정부: 490,000천원 민간: 163,336천원 계: 653,336천원
연구기관명 및 소속부서명	(주)비엔텍			참여기업명 : 비씨엘바이오제약(주)	
국제공동연구	상대국명: 해당 없음			상대국 연구기관명: 해당 없음	
위탁연구	연구기관명: 해당 없음			연구책임자: 해당 없음	

※ 국내외의 기술개발 현황은 연구개발계획서에 기재한 내용으로 같음

연구개발성과의 보안등급 및 사유	해당 없음
-------------------------	-------

9대 성과 등록·기탁번호

구분	논문	특허	보고서 원문	연구시설 ·장비	기술요약 정보	소프트 웨어	화합물	생명자원		신품종	
								생명 정보	생물 자원	정보	실물
등록·기탁 번호	3	3									

국가과학기술종합정보시스템에 등록된 연구시설·장비 현황

구입기관	연구시설· 장비명	규격 (모델명)	수량	구입연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	NTIS 등록번호
		해	당		없	음		

보고서 면수 : 125p

### <요약문>

<b>연구의 목적 및 내용</b>	<p>선행연구를 통하여 콜레스테롤을 개선시키는 효능을 발굴한 미숙과 복분자 추출물을 식약처 개별인정형 건강기능식품으로 개발하기 위해 콜레스테롤을 개선시키는 전임상 연구, 표준화 연구 및 인체적용시험을 사업기간 내 성공적 완료를 목표로 한다. 또한 추가로 미숙과 복분자 추출물을 이용하여 국내에서 최초로 요산 생성억제 및 배출촉진이라는 개별인정형 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 전임상 연구결과를 확보하기 위한 연구를 수행한다. 산업화를 목표로 제품 개발 연구로서 황칠나무를 복합 부원료로서 활용하기 위해 L-arginine을 황칠나무에서 증폭 추출하는 기술을 개발하고 미숙과 복분자 제품에 부원료로 활용하여 콜레스테롤 개선의 기능이 강화된 건강기능식품 완제품을 개발 및 생산하여 고부가가치 산업화 달성을 최종 목표로 한다.</p>				
<b>연구개발성과</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 콜레스테롤과 연관된 다양한 질병인 고지혈증 및 이상지질혈증 질환을 개선시키는 건강기능식품 소재를 개발하기 위해 선행연구로 발굴한 미숙과 복분자 추출물을 이용하여 건강기능성 소재를 연구             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 특허 출원 및 등록 : 2건 출원, 1건 이상 등록</li> <li>- 논문 : SCI급 2편 이상, KCI급 1편 이상</li> </ul> </li> <li>2. 미숙과 복분자를 활용한 콜레스테롤 개선 건강기능식품의 기능을 강화시키는 완제품 개발을 위해 L-arginine이 풍부한 황칠나무 추출물을 이용하여 고지혈증 및 이상지질혈증 개선 효과를 증대시키는 연구를 다양한 <i>in vitro</i> 및 <i>in vivo</i>에서 과학적으로 시너지 효과에 대한 기전을 규명하여 기능을 증가시켜 주는 최종 건강기능식품 완제품으로 개발 및 산업화             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기술 이전 및 제품화 : 1건 기술이전 및 제품 2종 개발·출시를 통한 산업화</li> </ul> </li> <li>3. 콜레스테롤 개선 식약처 개별인정형 건강기능식품 획득을 위한 세부 연구 개발 내용             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 미숙과 복분자 추출물의 최대 효과 및 경제성 분석을 통한 일일섭취용량 설정</li> <li>- 미숙과 복분자 추출물의 지표성분 설정 및 원료 표준화</li> <li>- 미숙과 복분자 추출물의 제조 공정 최적화 및 표준 공정 확립</li> <li>- 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험을 통한 콜레스테롤 개선 효과의 임상학적 검증 완료</li> <li>- 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득 : 1건</li> </ul> </li> <li>4. 콜레스테롤 개선 기능성 원료 소재를 이용한 제품을 개발하여 사업기간 내 산업화에 진입 추진             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 본 사업을 통해 개발된 원료를 혼합한 건강기능식품 제품 개발 및 산업화 (2건)</li> <li>- 고용 및 매출 창출 : 신규 연구인력 고용 6명 이상 및 매출 10억원 창출</li> </ul> </li> </ol>				
<b>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- , 전북 지역 특화 농산물의 신 수요처 창출 및 농촌 안정적 소득 특화작물로 농촌경제 활성화 기여</li> <li>- 표준화 및 기능성 발굴 성공 가능성이 입증된 특화 농산물의 조기 산업화 추진 가능</li> <li>- 기능성 인정을 통한 관련 상품 매출 급증 및 기능성 원료 이용 다양한 고부가가치 제품 개발 가능</li> <li>- 건강기능식품 원료 및 기능성식품의 수입대체 효과 기대 및 수출을 통한 수익창출</li> </ul>				
<b>국문핵심어 (5개 이내)</b>	미숙과 복분자	항콜레스테롤	황칠나무	고지혈증	건강기능식품
<b>영문핵심어 (5개 이내)</b>	(Unripe <i>Rubus coreanus</i> )	(anti-cholesterol)	( <i>Dendropanax</i> )	(Hyperlipidemia)	(Health functional food)

## < 목 차 >

<b>제 1 장. 연구개발과제의 개요</b> .....	<b>6p</b>
제 1 절. 연구개발 목적 .....	6p
제 2 절. 연구개발의 필요성 .....	14p
제 3 절. 연구개발 범위 .....	17p
<b>제 2 장. 연구수행 내용 및 결과</b> .....	<b>28p</b>
제 1 절. 연구개발 추진전략 및 방법 .....	28p
제 2 절. 연구개발 추진체계 .....	31p
제 3 절. 연구개발 추진일정 .....	32p
제 4 절. 연구수행 결과 .....	33p
제 5 절. 연구성과 .....	62p
<b>제 3 장. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도</b> .....	<b>66p</b>
제 1 절. 연구목표 .....	66p
제 2 절. 연구목표 달성여부 .....	72p
제 3 절. 연구목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후대책 .....	119p
<b>제 4 장. 연구결과의 활용 계획 등</b> .....	<b>120p</b>
제 1 절. 연구개발 결과의 활용방안 .....	120p
제 2 절. 기대성과 및 파급효과 .....	123p

<별첨> 주관연구기관의 자체평가의견서

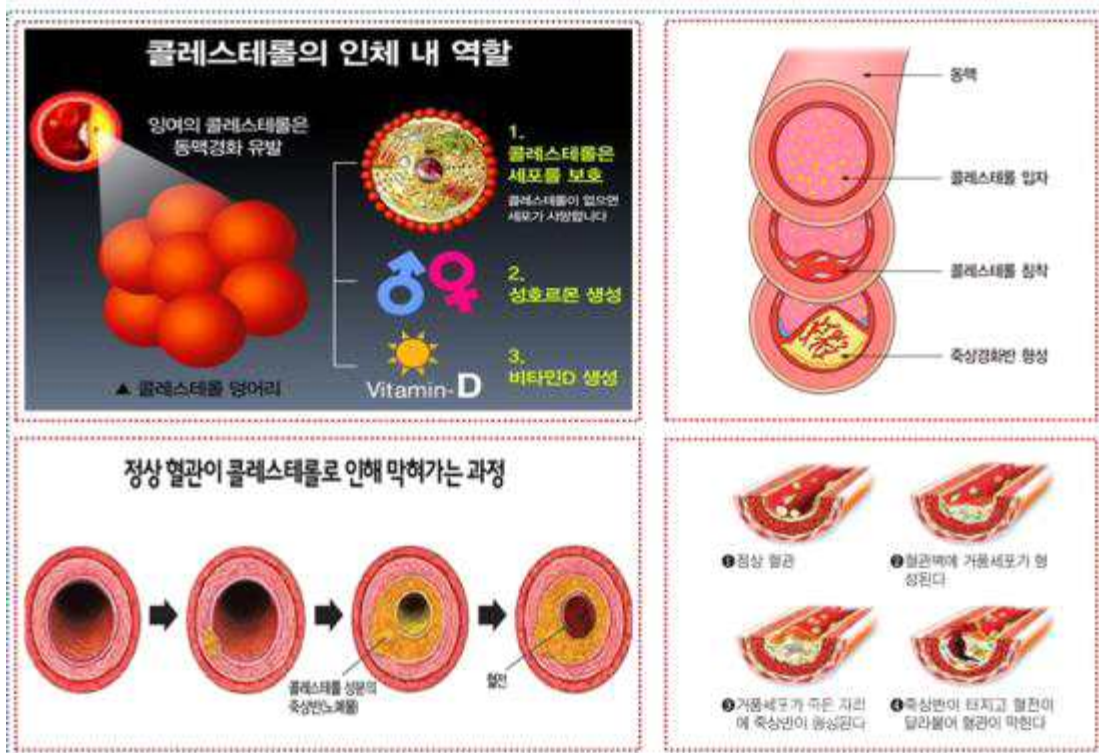
# 제 1 장. 연구개발과제의 개요

## 제 1 절. 연구개발 목적

■ 연구개발 목표 : 콜레스테롤 제어 개별인정형 건강기능식품 소재화 및 산업화



○ 선행연구를 통하여 콜레스테롤을 개선시키는 효능을 발굴한 미숙과 복분자 추출물을 식약처 개별인정형 건강기능식품으로 개발하기 위해 콜레스테롤을 개선시키는 전임상 연구, 표준화 연구 및 인체적용시험을 사업기간 내 성공적 완료를 목표로 한다. 또한 추가로 미숙과 복분자 추출물을 이용하여 국내에서 최초로 요산 생성억제 및 배출촉진이라는 개별인정형 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 전임상 연구결과를 확보하기 위한 연구를 수행한다. 산업화를 목표로 제품 개발 연구로서 황칠나무를 복합 부원료로서 활용하기 위해 L-arginine을 황칠나무에서 증폭 추출하는 기술을 개발하고 미숙과 복분자 제품에 부원료로 활용하여 콜레스테롤 개선의 기능성이 강화된 건강기능식품 완제품을 개발 및 생산하여 고부가가치 산업화 달성을 최종 목표로 한다.



■ 연구개발 대상 주원료 소재 개요 : **미숙과 복분자**



- 장미과(rose family)에 속하는 복분자(*Rubus occidentalis*, Korean black raspberry)는 나무딸기(*Rubus*)류 또는 산딸기(raspberry)류에 포함되고, 한방에서는 덜 익은 열매(미숙과)로 만든 약재를 복분자(覆盆子)라고 하며, 예로부터 신(腎)기능을 개선시키고 정력 감퇴, 빈뇨를 치료한다고 알려져 복분자 주, 복분자 차 등 한방식품의 재료임
- 복분자의 생리활성 물질로는 sanguin H-4, gallic acid, ellagic acid, quercetin, epicatechin, procyanidin B-4 등이 보고됨

**Rubus coreanus**

**핵심소재 1 (건기식 주원료) : 미숙과 복분자**

- 미숙과 복분자 (覆盆子) : 요강(盆)이 뒤집힐(覆)정도로 소변의 세기가 강하여 졌다.

**절대우위 지역연고자원- 전북·전남이 전국대비 약 92% (약 6,000톤) 재배 생산**



- 원 산 지: 한국
- 과 속 명: 장미과(Rosaceae), 산딸기속(Ronus)
- 약 명: *Rubus occidentalis* L.
- 영 문 명: Korean raspberry
- 식용 가능: 식약처 등재 식용가능 소재, 안전성 확보
- 주요 성분: coreanoside F1, ellagic acid, Niga-ichigoside F1 등
- 약리 작용: 남성의 정력증진, 신장기능 강화, 간기능 보호, 비만 개선 등

덜 익은 열매(미숙과)를 복분자(覆盆子)라고 하며, 예로부터 신(腎)기능을 개선시키고 정력 감퇴, 빈뇨를 치료한다고 알려져 복분자 주, 복분자 차 등에 많이 활용되는 식품의 재료



미숙과 복분자



완숙과 복분자



- 그 외에 항균작용, 항암작용, 항산화작용, 면역증강작용, 피부노화억제작용 등이 있고, 식품은 물론 한방의약품, 화장품 등 약리, 화학적 특성으로 새로운 소재 개발에 많은 기대를 갖고 연구됨
- 복분자딸기의 생리활성에 대한 연구로는 polyphenol의 superoxide 소거작용과 xanthine oxidase 억제작용이 있고 염증반응성을 일으키는 인자를 억제하는 항염증효과, 야생 산딸기의 다당체에서 항암작용과 면역억제작용이 나타나고 있음이 조사되었으며, 항바이러스효과 및 항암효과 등이 보고됨
- 동의보감 : 복분자는 성질은 편하며 맛은 달고 시며 독이 없으며, 남자의 신기가 허하고 정이 고갈된 것과 여자의 불임을 치료한다. 간을 보하며 눈을 맑게 하고 머리가 희어지지 않게 하며 기운을 도와 몸을 가볍게 한다고 명시되어 있음
- 본초강목 : 간과 신의 기능을 보하고 사정을 연장시키는 삼정, 소변을 참게 하는 축뇨, 발기를 도와주는 조양, 눈을 맑게 하는 명목의 효능이 있다고 명시되어 있음
- 복분자 주산지인 이루고 있는 고창지역은 겨울철 일교차가 크지 않고, 또한 복분자는 공기가 잘 통하는 사양토에서 잘 자라는데 전북 고창군이 이러한 기후적, 토양적으로 전북 고창군이 복분자 재배의 최적지임

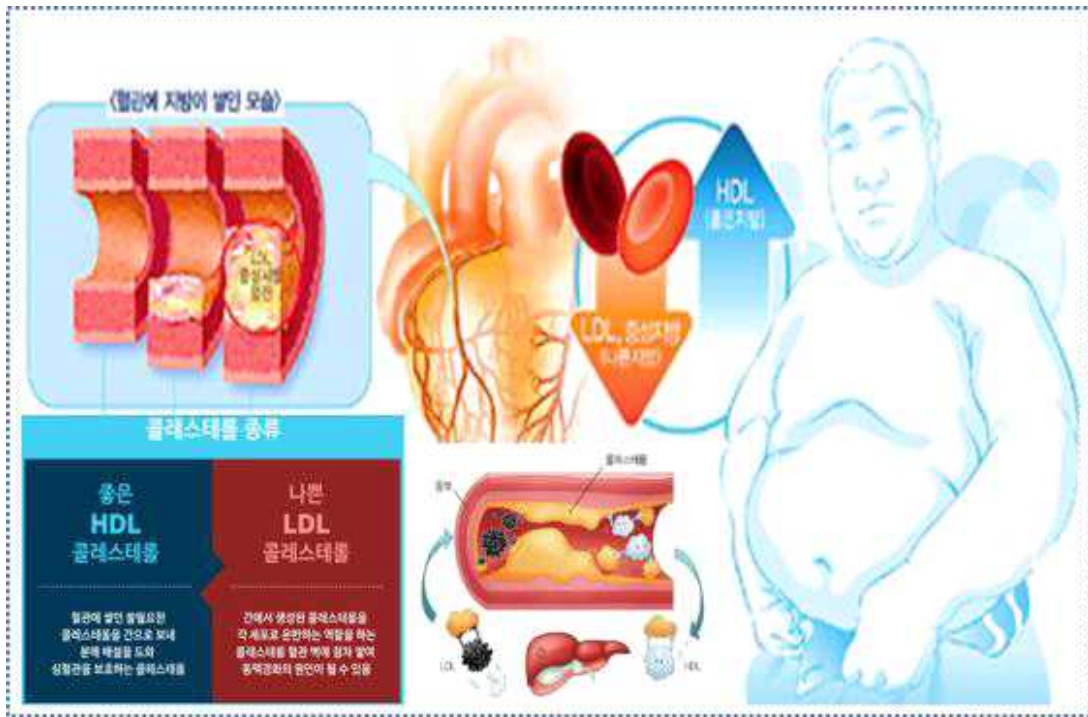
■ **연구개발 대상 부원료 소재 개요 : 황칠나무**



- 황칠나무(*Dendropanax morbiferus* H. Lev.)는 두릅나무과(Araliaceae)에 속하는 아열대 및 난대성 상록활엽교목으로 한국이 원산지인 특산수종임. 일본, 타이완에 분포하고 우리나라에서는 전남의 해남, 완도, 보길도 등의 서남해안 지역 및 제주도에서 자생. 노목은 가늘고 얇으며, 잎은 난형 또는 마름모형의 타원형으로 3~5갈래로 깊게 갈라지며 광택이 있음
- 예로부터 황칠 수피의 유액은 천연도료로 이용되었으나, 현재는 인공합성도료에 밀려 황칠 공예가 미비해진 실정. 그러나 황칠나무에 관한 과학적인 연구가 진행됨으로써 약용식물로써의 새로운 가치부여와 경제적인 장점이 재조명되고 있음
- 황칠의 주요물질은 sesquiterpene에 속하는  $\beta$ -selinene이 가장 많이 함유되어 있고, capnellane-8-one가 다음으로 많이 함유되어 있는 성분이라고 보고됨. 황칠 수액 중의 독특한 향을 내는 안식향산 (benzoic acid)은 마음을 진정시키는 효과가 있음
- 황칠나무는 한국 유일 품종으로 특히 전라남도가 전국 재배량의 99%를 차지하고 있음
- 전라남도에 형성된 황칠나무 재배면적은 약 400만평(1,400ha)으로 장흥군, 완도군, 해남군을 중심으로 10년생 이상의 수목들이 대량 재배되고 있음
- 황칠나무(*Dendropanax morbiferus*)는 두릅나무과 상록 활엽수림으로 전남 서남해안 및 도서지역에서만 자생 및 재배되는 난대성 수종으로 수지(樹脂)는 황금색이고 내열, 내구, 내수성이 강하며

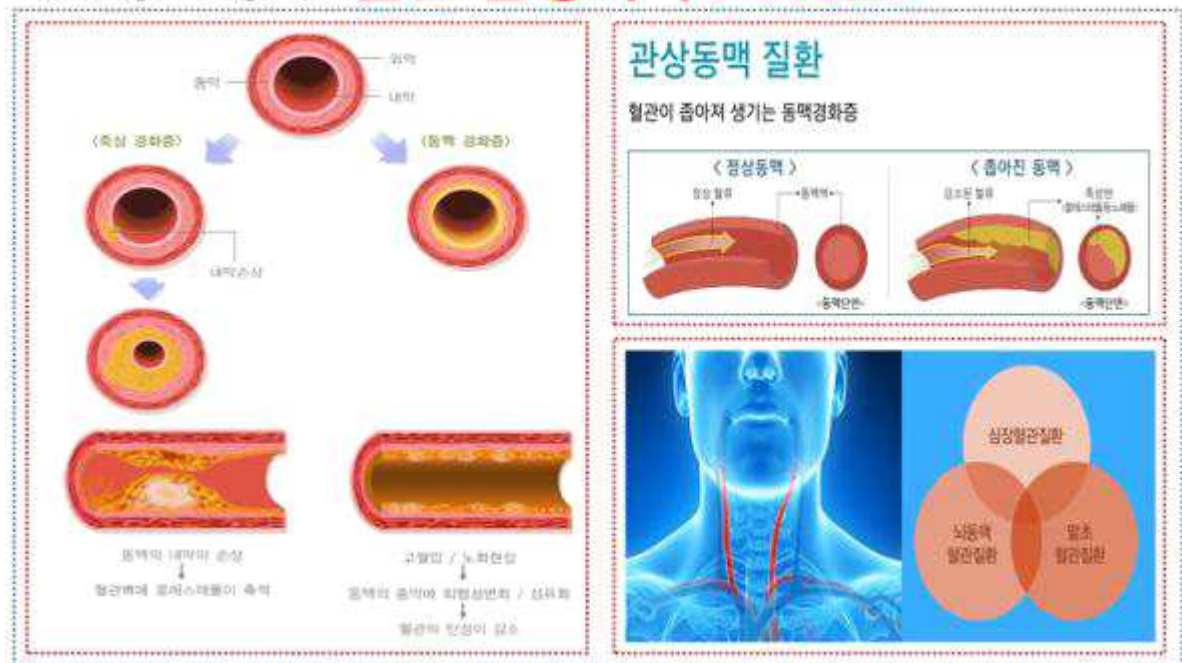
부착성 및 광택이 좋아 예로부터 전통공예품에 천연도료 및 민간약품 소재로 쓰여 지고 있음

■ 연구개발 대상 질환 개요 : 콜레스테롤 개선



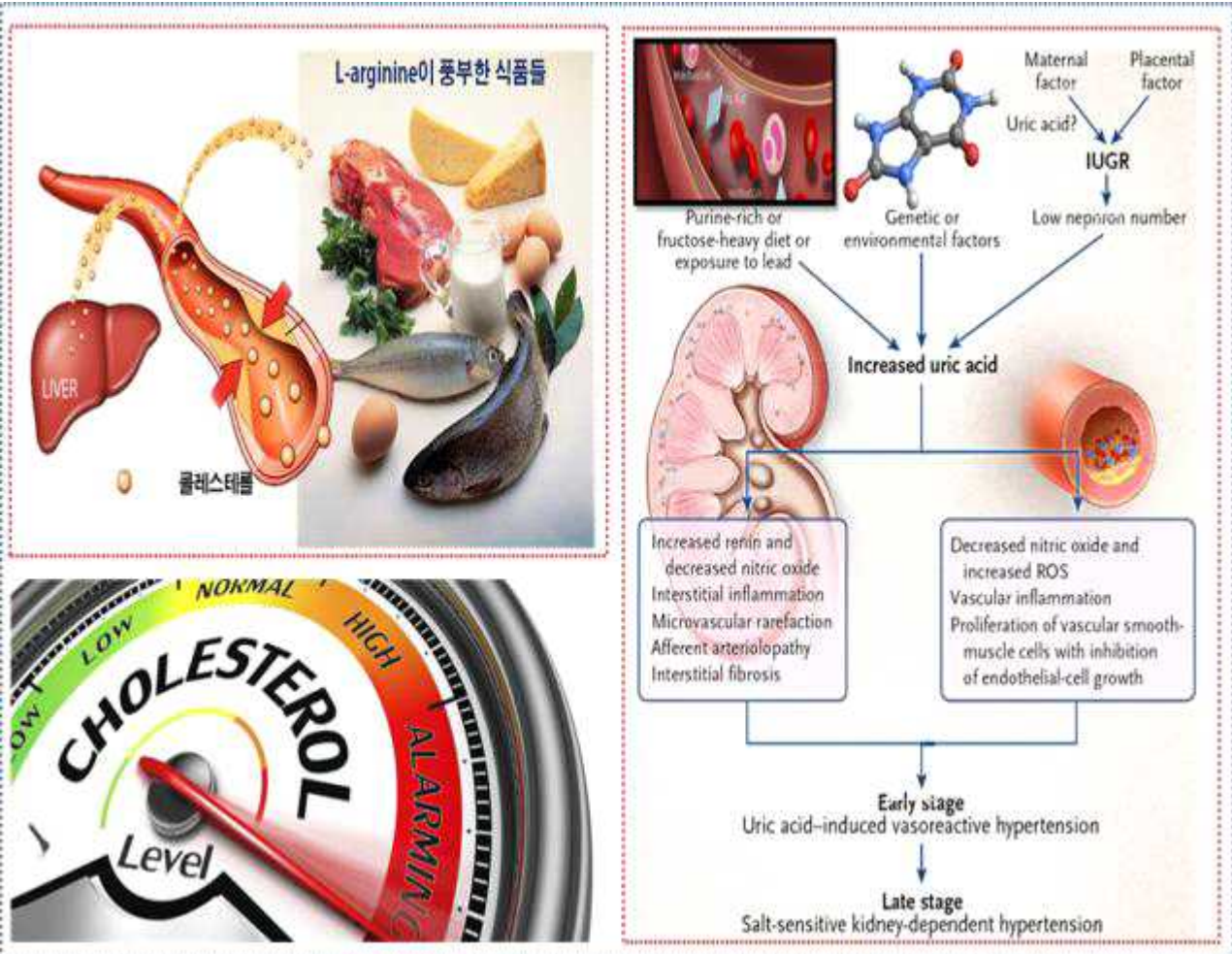
○ A man is as old as his arteries. (사람은 자신의 혈관의 나이만큼 늙는다.)라고 500여 년 전에 살았던 영국 의사인 토마스 시든햄이 한 말처럼, 혈관 건강은 사람의 수명을 결정짓는 중요한 인체 구성 중에 하나로서 혈관이 노화되면 그게 바로 늙은 것이며, 실제 나이가 들었어도 혈관이 튼튼하면 나이와 상관없이 젊은것임

**콜레스테롤! 질환 발생의 주요 원인!**



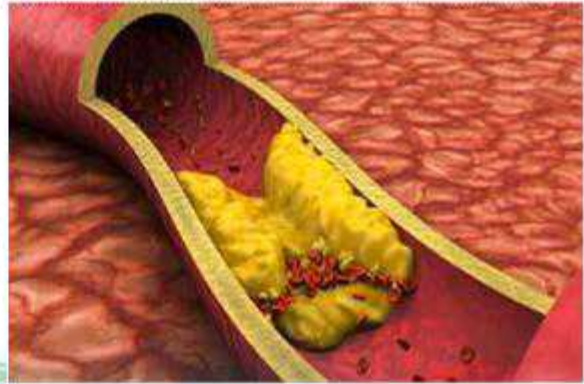
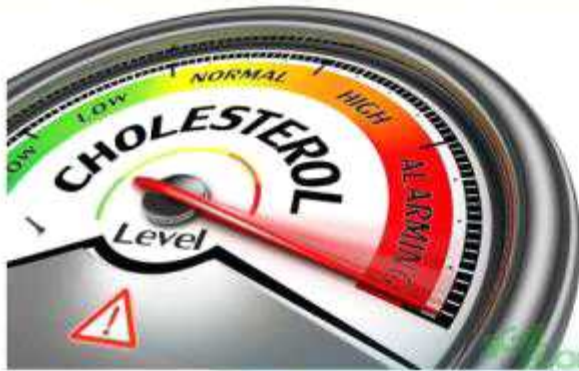


■ 몸에 좋다고 알려진 식품을 섭취함으로써 또 다른 위험 : 콜레스테롤

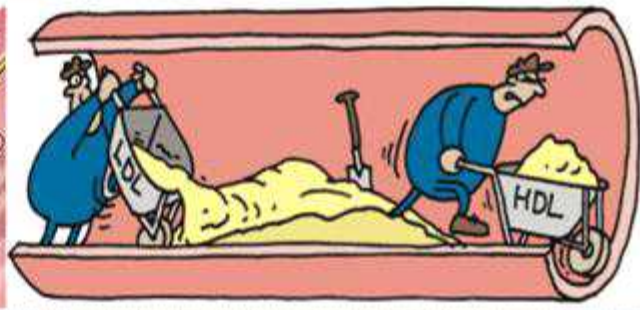


- 문제는 NO생성이 급격하게 감소하는 밤에 NO의 양을 유지 및 증가시켜주기 위해 섭취해야 하는 식품으로서의 L-arginine은 생선 1kg, 소고기 1kg, 수박 1통을 매일 섭취해야하는 어려움이 있음
- L-arginine을 체내에 공급하는 주요한 식품으로는 쇠고기, 돼지고기, 베이컨, 햄, 우유, 요구르트, 닭고기, 칠면조고기, 새우, 연어, 달팽이, 참치, 밀배아, 밀가루, 메밀,オート밀, 땅콩, 코코넛, 호두, 아몬드, 참깨, 호박씨, 해바라기 씨 등이 있음
- 또한 L-arginine은 아몬드, 붉은 고기, 연어, 우유, 달걀과 같은 식품에 많이 함유되어 있지만 붉은 고기류 등 육식을 많이 하게 되면 오히려 콜레스테롤과 포화지방을 많이 섭취하게 되므로 혈관 건강에 악영향을 미칠 수 있음
- 더욱이 운동이나 과도한 스트레스에 의해 NO의 필요량은 더 요구되게 되는데 이러한 상태에서 콜레스테롤이 많은 음식을 섭취하게 될 경우 더 많은 NO가 요구됨
- NO 생성을 위한 L-arginine이 풍부한 야채나 견과류를 섭취하면 좋으나 음식으로서 NO생성에 충분한 L-arginine을 섭취하기엔 역부족 하므로 별도의 L-arginine의 섭취가 필요함

■ 고지혈증 및 이상지질혈증 해결법 (1) : HDL 증가, LDL 감소



혈중 중성지질  
콜레스테롤 개선!



■ 고지혈증 및 이상지질혈증 해결법 (2) : 최소량 섭취

NO는 기체상태일 때와 용해됐을 때의 물성(物性)이 다름. 생성된 NO는 매우 빠르게 산화되어 없어지게 되므로, 지속적인 NO를 생성해야 혈관 확장 효과가 나타남. 따라서 NO를 생성시키는 물질인 L-arginine을 매우 고농도인 500mg/day ~ 2,000mg/day으로 하루 섭취량이 매우 많아야 하므로, 섭취에 불편함이 있고 많은 양의 L-arginine을 섭취 시 iNOS 및 nNOS에 작용하여 부작용 우려, 한국도 건강기능식품 규정상 6,000mg/day로 매우 높은 농도임

또한 현재 상용화 되어 있는 L-arginine은 역겨운 향과 쓴맛 때문에 많은 양을 섭취 시 역겨운 느낌이 많이 나는 단점도 있음



■ 고지혈증 및 이상지질혈증 해결법 (3) : 항산화력 필요

7 L-arginine이 체내에서 NO를 생성하고 생성된 NO는 매우 불안정한 물질이어서 산소를 만나면 결합해 활성이 없어지기 때문에 항산화제인 비타민E 등을 함께 섭취해야 하는 불편함이 있고, 제품 제형 개발에도 어려움이 있음

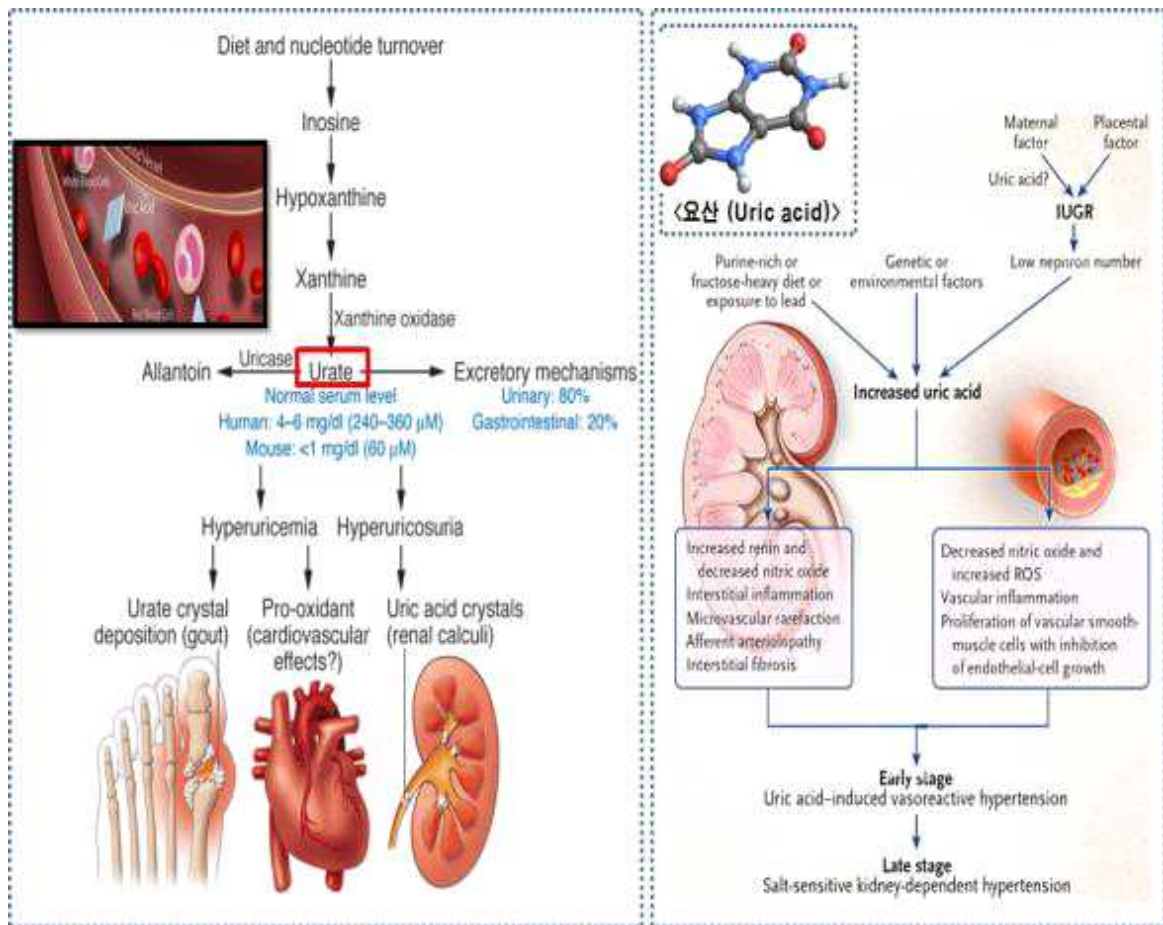


■ 고지혈증 및 이상지질혈증 해결법 (4) : 선택적 eNOS

7 “L-arginine + eNOS” 가 아닌 아르기닌이 “L-arginine+iNOS” 또는 “L-arginine+nNOS” 결합을 하게 되면 인체에 해로운 결과를 초래하는 염증성 산화질소(inflammatory nitric oxide)와 신경세포 독성 산화질소(neuronal cytotoxic nitric oxide)를 생산하여서 부작용 초래할 수 있음

■ 콜레스테롤과 혈중 요산(Uric acid)의 관계

- 요산은 퓨린 대사의 최종산물로 xanthine, xanthine oxidase에 의해 만들어지며, 이 과정에서 superoxide와 함께 생성되어 reactive oxygen species (ROS)의 생성이 증가하여 혈관 및 혈행에 영향을 미침
- 요산에 의한 산화질소(NO) 생성의 감소는 염증 생성, 혈관 저항성을 증가시키고, 혈관 확장을 억제할 뿐 아니라 국소염증 반응의 유도, 국소 RAS를 활성화할 유도를 하고 직접적으로 내피세포의 생존 억제를 통해 초기, 요산으로 인한 혈관반응성 고혈압을 유발하고 이후에 신장 의존성 고혈압을 유발할 수 있음
- 혈중 요산은 생체 내 산화시스템에서 항산화 물질로 작용함과 동시에 산화전구물질로서의 역할을 수행하며, 심혈관질환의 위험인자인 복부비만, 고중성지방혈증, 저고밀도지질단백 콜레스테롤혈증, 고혈압 및 고혈당과 밀접한 관련성을 가질 뿐만 아니라, 대사질환, 신장질환, 통풍 등의 다양한 질병의 유병률을 증가시킴



## 제 2 절. 연구개발의 필요성

### ■ 지역적 중요성

- 전남과 전북 지역은 복분자, 황칠, 비파, 울금, 황금, 택사, 산수유, 구기자, 석창포, 목단피 등 많은 약용자원이 재배되고 있음
- 지역의 기후 여건으로 볼 때 난대성 농업자원의 재배가 가능하나 판로와 정보부족으로 경제성 있는 작물의 재배가 이루어지지 못하고 있음
- 지역 내에서 재배되는 특화 농업자원을 이용한 제품 소재를 개발함으로써 국내외 관련 바이오 기업에 전남지역 특화자원의 우수성 홍보 가능함

### ■ 경제·산업적 중요성

- 국민보건에 있어 질병 예방이 차지하는 중요성이 증가하면서 21세기 사회는 생명 공학 주도의 기능성 식품 시장의 규모가 자동차 산업을 능가할 것으로 예상하고 있음
- 삶의 질 향상과 수명연장으로 인한 혈관노화로 인한 혈관질환을 중심으로 치매, 심장, 암, 당뇨, 정신질환 등 만성 또는 난치성 질환이 증가되고 있어 만성질환에 대한 예방적 개념 도입이 필요함
- 특화 농업자원을 활용한 건강기능성 제품의 개발은 사회·환경적 변화로 인해 급증하는 의료비용의 지출을 감소시킬 수 있는 좋은 해결방안이고 치료형에서 예방형으로의 급변하고 있는 질병 예방에 적합함
- 제조업기반의 강화로 치열한 세계적 생물종 다양성 확보 경쟁 시대가 도래함에 따라 생물자원 확보 경쟁 본격화. 그러므로 생물종(전통지식 포함) 주권에 배타적 권리확보를 요구하는 국제협약 수위가 점점 높아지고 있어 생물종을 확보한 국가의 권리가 인정되면 개발전략은 크게 제약받을 수 있음
- 전남과 전북의 풍부한 농업자원은 기능성 식품, 기능성 물질, 생물신소재와 같은 고부가가치 물질 개발에 필요한 다양한 생물소재 탐색 기회를 제공할 뿐만 아니라 국가경쟁력을 확보하는데 기여함
- 농업자원을 활용한 건강기능식품 소재개발과 천연물 신약개발은 21세기 국가 미래성장동력 사업 분야로서 선진국에서는 이미 전 세계에 분포하는 식물자원에 대한 경제적 효용가치를 평가하여 다양한 식물종의 확보에 주력하고 있으며, 이들로부터 신기능성 의약품 소재를 분리 생산하는 체계적인 개발 정책을 펼치고 있음
- 이러한 시기에 전남지역의 특화 농업자원인 황칠나무와 전북지역의 특화 농업지원인 복분자를 원료로 하는 건강기능식품 소재 개발을 통하여 국내산 농산물의 산업화 가능성 제시가 필요함

## ■ 기술적 중요성

- 지역 특화 농업자원을 고부가가치 제품개발의 소재로 활용하기 위해서는 기능·효능의 입증을 통한 과학적 근거를 축적할 필요가 있음
- 천연물에서 유래된 약리, 생리활성물질 개발은 아직 미개척 분야이므로 조기 국제 경쟁력 확보가 가능한 분야이며 단시간 내에 급성장이 가능하므로 고부가가치 창출 및 국가적 우위확보가 가능함
- 천연물을 소재로 하는 의약품의 세계시장 규모는 약 1,000조원 수준에 이르고 있으며 연간 8~10%의 성장세를 나타내고 있음
- 2006년의 국내 천연물의약품 시장은 약 4,000억 원 정도로 추산되며 건강기능식품을 포함하면 약 2조원 정도로 예상되고 향후 잠재적 시장규모는 약 5조원 정도로 기대함
- 최근에 지식경제 R&D 전략기획단은 '미래산업 선도기술 개발사업' 중 하나로 천연물 신약(natural drug)을 선정하고 2020년까지 10조원 매출을 달성한다는 비전을 제시한 바 있음
- 천연물은 자연에서 유래되었고, 과거 경험적으로 사용했던 전통지식의 산물이므로 합성물에 비해 상대적으로 독성이 적고, 만성 또는 난치성 질환에 효율적으로 활용이 가능한 특성을 가지므로 건강기능식품·천연물의약품 소재시장의 성장이 국민건강에 커다란 기회가 될 수 있음

## ■ 사회·문화적 중요성

- 현대의학과 문명의 발달은 인간의 평균수명을 증가시켜 전체 인구에서 노인인구가 차지하는 비율이 점차 증가되고 있음, 우리나라도 2000년대 이미 고령화시대에 진입하였고 2020년에는 완전 고령화 사회가 될 것으로 전망됨
- 최근 발표된 질병관리본부의 자료에 따르면 우리나라는 연간 5만 803명이 심·뇌혈관 질환으로 인해 사망하고 전체 사망의 약 20%에 달하는 큰 비중을 차지한다고 보고, 이러한 사망률은 2014년도 교통사고로 사망한 사람이 5,000명이 조금 안 되는 통계로, 심·뇌혈관 질환으로 사망하는 사람이 더 많은 결론임
- 또한 우리나라의 심장질환 사망률은 OECD국가 평균보다는 낮은 것이 사실이지만 최근 10년간 지속적으로 상승하고 있으며, 뇌혈관질환 사망률은 감소추세이지만 OECD국가 평균보다는 높은 수치를 보이고 있음
- 고령화와 가장 밀접한 질병이 고혈압이고, 나이가 들수록 고혈압 발병률이 높아지는데, 평균 수축기 혈압은 상승하는 반면, 이완기 혈압은 60세까지 증가하다가 감소하는 경향을 보임
- 건강보험심사평가원에 따르면 최근 고혈압 환자가 매년 약 13%씩 증가하는 것으로 조사됨. 고혈압은 진단과 치료법은 어렵지 않지만, 아무런 증상 없이 지내는 사례가 많기 때문에 자칫 관리를 소홀히 하게 되면 심근경색, 뇌졸중 등 각종 혈관계 합병증을 유발할 수 있어 고혈압은 그 무엇보다 예방이 중요한 질환임. 또한 고혈압이 발병한 후 방치하게 되

면 협심증, 심근경색증, 뇌졸중, 콩팥 손상 등의 심혈관계질환에 의한 합병증을 발생하고, 심근경색증 환자의 약 30~40%가 고혈압이 있는 것으로 조사됨

■ **응·복합 기술적 중요성**

- 최근 식물에서 유래된 다양한 이차대사산물들은 합성의약품의 부작용을 보완할 수 있는 대체제로서 가치가 높아지고 있고, 경제적인 발전에 따른 삶의 질의 향상으로 전 세계적으로 건강에 대한 관심이 폭발적으로 증가함에 따라 천연물에 대한 수요증가
- 전 세계적으로 인구 고령화에 따라 건강 기능 식품과 질병을 예방해주는 예방의약품 시장이 급속도로 성장하고 있고 더불어 건강 증진 및 강화를 위해 천연물질이 지속적으로 각광받고 있지만 천연물이라는 특성상 소재의 공급이 제한적이라는 단점 있음
- 본 연구에서는 이러한 단점을 극복하고자 생물 반응기를 이용하여 유용물질을 증폭하는 기술을 이용하여 기능성이 강화된 생물소재 유래 기능성 원료를 생산하고자 함
- 효소반응기술의 급속한 발달로 인하여 생물자원에서 유래한 생리활성 물질을 반응기술을 이용하여 증폭하고 이로 부터 직접 유효한 기능성 생약성분을 대량으로 생산하고자 하는 많은 연구가 전 세계적으로 진행되고 있음
- 효소반응을 이용하여 1차 추출한 천연 추출물을 인간에게 유해한 약품을 전혀 처리할 필요 없이 효소처리에 의해 대량 반응함으로써 저비용으로 상시 생리활성물질을 대량으로 생산이 가능한 기술
- 생리활성 물질이 증폭된 원료의 안정적인 공급이 가능하며 기능성소재의 생산을 조절할 수 있어 제품의 표준화(standardization)를 기할 수 있는 큰 장점과 성장 가능성이 매우 높음에도 불구하고 전 세계적으로 일부에서 연구가 진행되고 있을 뿐 생산, 가공, 효능·효과 검증 등 종합적으로 연구가 진행되고 있지 않아 선점효과가 큰 분야중의 하나임
- 특히 이러한 생물 반응 시스템을 이용하여 미생물과 식물체의 발효 등의 대사체 연구 및 산업화에 활용할 경우 새로운 약리적 효능 물질 개발 등이 보다 용이할 것으로 기대
- 이렇듯 새로운 소재가 식품 및 의약품으로 등재되면 이에 따른 경제적인 부가가치는 매우 높음



본 연구팀은 미숙과 복분자를 통해 혈중 콜레스테롤 개선 건강 기능성식품으로 인정받을 수 있는 기능을 본 연구에서 기전 규명을 하고, 추후 그 기능성을 식약처 건강기능식품으로서 등록을 위한 인체적용시험 통해 대한민국 콜레스테롤 건강을 책임지는 건강기능식품으로 산업화 하고자 한다.

### 제 3 절. 연구개발 범위

■ 기관별·연차별 개발 목표 및 내용 개요			
년차	기관	목 표	내 용
1년차	주관기관 (비엔텍)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 복분자 추출물의 성분 표준화</li> <li>· 증폭 아르기닌 황칠 추출물의 성분 표준화를 위한 표준분석법 개발</li> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 콜레스테롤 개선 효과 검증</li> <li>· 콜레스테롤 개선 개별인정 획득을 위한 인체 적용시험 계획 완료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 미숙과 복분자 추출물의 지표성분 결정, 표준분석법 확립 및 결정된 지표성분을 이용한 성분 표준화 연구</li> <li>· 최적 아르기닌 분석법 확립과 성분 분석을 위한 아르기닌 표준분석법 개발</li> <li>· 콜레스테롤 개선 <i>in vitro</i> 시험을 통한 미숙과 복분자 효과 검증 및 기전연구</li> <li>· 임상 프로토콜 개발, CRO선정, 임상시험병원 선정 및 IRB 승인 완료</li> </ul>
	협동연구 (BCL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 미숙과 복분자 추출물의 최적 대량 생산 표준 공정 개발</li> <li>· 표준화 검증 완료된 미숙과 복분자 추출물의 인체 적용시험용 제품 제조 및 플라시보 제작</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 대량생산 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 추진</li> <li>· 인체 적용시험용 제형 미숙과 복분자 추출물 인체 적용시험용 제형 개발 및 플라시보 제품 제조</li> </ul>
	협동연구 (동신대)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 다양한 조건에서 추출된 미숙과 복분자 추출물 및 완숙과 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 효과 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vitro</i> 평가를 통한 최대 효과 조건 결정 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 다양한 조건인 열수, 5% 주정, 30% 주정, 70% 주정 추출물에서 추출된 미숙과 복분자와 완숙과 복분자 추출물에서 요산 배출 및 요산 생성을 억제하는 <i>in vitro</i> 평가를 통한 최대 효과 조건 확립</li> </ul>
2년차	주관기관 (비엔텍)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 증폭 아르기닌 증폭 추출법 확립 및 아르기닌 추출물의 제조 공정 및 성분 표준화</li> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 추출물의 혼합에 따른 콜레스테롤 개선 효과(시너지) 효과 검증 및 기전 규명 (<i>in vivo</i>)</li> <li>· 콜레스테롤 개선 개별인정 획득을 위한 미숙과 복분자 추출물의 인체 적용시험을 착수</li> <li>· 식약처 개별인정형 건강기능식품 인정을 위한 미숙과 복분자 표준 제조공정으로 제조된 원료의 품질관리 기준 설정</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 최적 아르기닌 증폭 추출을 위한 다양한 효소처리 방법 개발 및 개발된 표준분석법을 이용한 증폭 효율 측정으로 최적 표준생산량 개발 및 아르기닌 지표성분 함량 설정</li> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 추출물 혼합을 활용하여 혈중 지질 개선 및 혈관 개선 기능 증가 <i>in vivo</i> 시험</li> <li>· 다양한 바이오파마의 생화학적 분석을 통한 추출물의 효능 기전 규명(SCI 논문 1편 및 특허 출원 1건)</li> <li>· 콜레스테롤 개선 인체 적용시험을 위한 피험자 모집단 (80명) 및 중간보고서 (30명 이상) 확보</li> <li>· 미숙과 복분자 추출물의 가공기술 표준화 보고서 및 품질관리 표준화 보고서 각 1건</li> </ul>
	협동연구 (BCL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 콜레스테롤 개선 고시형 건강기능식품 원료와 미숙과 복분자 추출물을 활용한 건강기능식품 개발 및 산업화</li> <li>· Lab Scale로 표준화된 아르기닌 증폭 황칠추출물법의 최적 대량 생산 표준 공정 개발을 위한 Scale Up 추출 적용, 최적 대량 생산 기술 확립</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 고시형 콜레스테롤 개선 건강 원료를 활용한 건강기능식품 개발 : 1건</li> <li>· 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 대량 호소반응 표준 공정 확립 및 대량 제조 시험 추진</li> </ul>
	협동연구 (동신대)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 최대 효능을 갖는 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 기전 규명</li> <li>· 검증된 복분자 추출물과 표준화된 아르기닌 추출물의 혼합에 따른 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효과 시너지 효과 <i>in vitro</i> 확인 및 최적 혼합비 결정</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 최대 효과를 갖는 결정된 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 평가를 통한 기전 규명 : 논문 1편</li> <li>· 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 복합물 조성을 위한 최적 혼합비 결정을 위한 <i>in vitro</i> 활성 연구</li> </ul>
3년차	주관기관 (비엔텍)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 인체 적용시험 완료</li> <li>· 개별인정형 건강기능식품 원료 신청</li> <li>· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 자료 확보</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 콜레스테롤 개선 인체 적용시험 완료 및 식약처 개별인정 신청</li> <li>· 최종 제품화를 위한 원료의 유해성분 분석 및 유동기한 설정 시험을 통한 원료의 품질 안전성 관련 자료 확보</li> </ul>
	협동연구 (BCL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</li> <li>· 콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 복합한 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 식약처 인정원료(미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 기능성)를 이용한 건강기능식품 개발 : 1건</li> <li>· 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 복합 첨가하여 콜레스테롤 개선 기능을 증가 시킨 프리미엄 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품 개발 : 1건</li> </ul>
	협동연구 (동신대)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 기전 규명</li> <li>· 미숙과 복분자 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 <i>in vitro</i> 효능 스크리닝</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물과 미숙과 복분자 각각 단일 추출물 및 복합물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 평가를 통한 기전 규명 완료 : 논문 1편</li> <li>· 미숙과 복분자 추출물 및 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 <i>in vitro</i> 스크리닝</li> </ul>



## 가. 1차년도

### ① 개발 목표

#### ■ 주관연구기관(연구책임자 : ㈜비엔텍 김선오 박사)

##### ㉠ 콜레스테롤 개선 기능성 원료 개발을 위한 주성분인 미숙과 복분자 추출물의 성분 표준화

- 미숙과 복분자 추출물의 지표성분 결정, 표준 분석법 확립 및 결정된 지표성분을 이용한 성분 표준화 연구

##### ㉡ 콜레스테롤 개선 기능성 제품의 기능성 증강을 위한 부원료인 아르기닌 증폭 황칠 추출물의 성분 표준화를 위한 아르기닌 표준분석법 개발

- 최적 아르기닌 분석법 확립과 성분 표준화 분석을 위한 아르기닌 표준 분석법 개발

##### ㉢ 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 콜레스테롤 개선 효능 검증

- 콜레스테롤 개선 *in vitro* 시험을 통한 미숙과 복분자 효과 검증 및 기전연구
- 총 콜레스테롤 흡착능 측정
- HMG-CoA reductase 저해활성 측정
- HepG2 세포주를 이용한 총 콜레스테롤 함량 측정
- Apolipoprotein 분비능 측정

##### ㉣ 콜레스테롤 개선 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 계획 완료

- 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 프로토콜 확립 및 임상 CRO 선정
- 인체적용시험을 착수를 위한 임상병원 선정 및 임상 IRB 신청, 인체적용시험 승인

#### ■ 협동연구기관 (비씨엘바이오제약(주))

##### ㉠ 미숙과 복분자 추출물의 최적 대량 생산 표준 공정 개발

- 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 대량생산 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 추진

##### ㉡ 표준화 검증 완료된 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험용 제품 제조 및 플라시보 제작

- 인체적용시험을 위한 미숙과 복분자 추출물 인체적용시험용 제형 개발 및 플라시보 제품 제조

#### ■ 협동연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

##### ㉠ 다양한 조건에서 추출된 미숙과 복분자 추출물과 완숙과 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능의 *in vitro* 평가를 통한 최대 효과를 갖는 조건 결정 연구

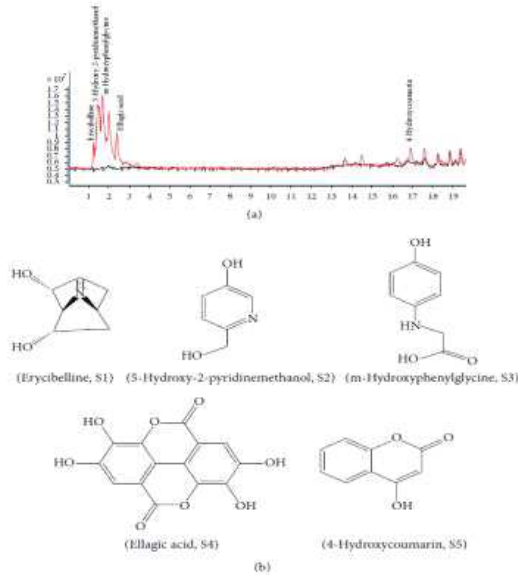
- 다양한 조건인 열수, 5% 주정, 30% 주정, 70% 주정 추출물에서 추출된 미숙과 복분자와 완숙과 복분자 추출물에서 요산 배출 및 요산 생성 억제 능력 *in vitro* 평가를 통한 최대 효능을 갖는 조건 확립

② 개발 내용 및 범위

■ 주관연구기관(연구책임자 : (주)비엔텍 김선오 박사)

㉠ 콜레스테롤 개선 기능성 원료 개발을 위한 주성분인 미숙과 복분자 추출물의 성분 표준화

- 미숙과 복분자 추출물의 지표성분 결정, 표준 분석법 확립 및 결정된 지표성분을 이용한 성분 표준화 연구



- 선행 연구로 발굴한 지표성분 후보 물질 5종에 대한 표준 분석법 확립 및 최종 지표성분 2종 확립을 통한 지표성분 표준화 완료

㉡ 콜레스테롤 개선 기능성 제품의 기능성 증강을 위한 부원료인 아르기닌 증폭 황칠 추출물의 성분 표준화를 위한 아르기닌 표준분석법 개발

- 최적 아르기닌 분석법 확립과 성분 표준화 분석을 위한 아르기닌 표준 분석법 개발

㉢ 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 콜레스테롤 개선 효능 검증

- 콜레스테롤 개선 *in vitro* 시험을 통한 미숙과 복분자 효과 검증 및 기전연구
- 총 콜레스테롤 흡착능 : 총 콜레스테롤 흡착능 측정은 효소법에 의한 kit(Asan-Pharm, Seoul, Korea)를 사용하여 측정한다. 시료 1 mL에 30 µg의 콜레스테롤을 첨가하여 25°C에서 20분 동안 잘 섞어준 후, 0.1 M hexadecyltrimethylammonium bromide를 50 µL를 가하여 섞이게 한 뒤 15,000 rpm으로 4°C에서 10분간 원심분리 한 상층액을 취하여 효소액과 37°C에서 5분간 반응시킨 후 500 nm에서 측정한다.
- HMG-CoA reductase 저해활성 : 간 조직의 효소원은 Hulcher와 Oleson 등의 방법을 일부 수정하여 분리한다. 적출한 간 조직 1 g당 4배량의 0.1M potassium phosphate(pH 7.4)을 가한 후 마쇄하여 4°C 이하에서 600× g로 10분간 원심분리 한 다음 상층액을 취해, 이를 10,000× g, 4°C에서 20분간 원심분리 한다. 상층액을 다시 105,000× g, 4°C에서 1시간 동안 초원심분리 하여 침전물인 microsomal 분획을 얻어

사용한다. 분획은 일정량씩 나누어 실험에 사용할 때까지 -80℃에서 보관한다. 측정 방법은 1 mL cuvette에 시료 20 μL, 0.5 mM phosphate buffer(pH 7.0), 20 mM DTT 100 μL, 3 mM NADPH 100 μL, 효소원 100 μL를 넣는다. 반응액의 온도는 37℃로 일정하게 유지하여 약 10분간 preincubation 한 후에 3 mM HMG-CoA 100 μL를 가하여 효소 반응을 시작한다. 반응이 시작됨과 동시에 340 nm에서 5분간의 흡광도 변화를 기록한다. HMG-CoA reductase의 억제활성은 다음 식에 의하여 계산한다.

$$\text{HMG-CoA reductase inhibition activity (\%)} = \left(1 - \frac{C}{T}\right) \times 100$$

T: ΔO.D. of sample C: ΔO.D. of blank

- 세포주를 이용한 총 콜레스테롤 함량 측정 :세포주를 이용한 총 콜레스테롤 함량 측정은 Park 등의 방법을 일부 수정하여 HepG2 세포를 6-well plate(Corning, Lowell, MA, USA)에 DMEM(FBS 2%)을 사용하여 5× 10<sup>5</sup> cell/mL로 분주하고, 24시간 배양하여 이를 PBS로 세척한 후 10 μg/mL의 콜레스테롤이 함유되어 있는 DMEM (FBS 0%) 배지에 추출물을 각각 첨가하여 8시간 배양한다. 그 후 상층액을 취한 다음 1% 에탄올을 함유하는 PBS로 세포를 1회 세척하고 다시 에탄올이 첨가되지 않은 PBS로 세포를 3회 세척한 후 lysis 시켜 총 콜레스테롤 함량을 효소법에 의한 kit(AsanPharm)를 사용하여 흡광도를 측정하고, 단백질은 Lowry 법으로 정량하여 콜레스테롤 양을 산출한다.
- Apolipoprotein 분비능 검색 : Apolipoprotein의 분비능은 enzyme-linked immunosorbent법으로 검색한다. 먼저, HepG2 세포를 high glucose DMEM 배지에 5× 10<sup>5</sup> cell/mL로 분주하고 시료를 처리한 뒤 24시간 후에 배양액을 96-well plate(Corning)에 50 μL/well로 분주하고 4℃에 방치한다. 12시간 후 5% skim milk 에 37℃에서 1시간 동안 배양한 다음 1차 항체와 2차 항체를 반응시킨다. 마지막으로 발색시약인 1,2-phenylenediamine(100 μL/well)에 30분간 반응시킨 후 492 nm에서 흡광도를 측정한다.

**㉔ 콜레스테롤 개선 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 계획 완료**

- 시험대상 : 고콜레스테롤혈증, 신부전증 환자가 아닌 정상인과 고콜레스테롤혈증 진단 범위 사이의 반건강인에 속하는 사람, 80명 대상
- 시험설계 : 무작위배정, 위약대조연구(Randomized, Controlled Trial;RCT)를 기본으로 하며, 필요한 경우 교차시험(cross-over test)
- 바이오마커 : TC, LDL-c, HDL-c, 콜레스테롤 섭취(배설)량, 아포지단백(apo B-48, apo B-100, apo E), ACAT, LCAT, 7α-hydroxylase 활성, Lipoprotein lipase 활성 등 다양한 바이오마커를 측정
- 통계처리 : 시험결과를 대조군과 시험군을 통계적으로 비교하여 p<0.05 수준에서 유의성을 판정

■ 협동연구기관 (비씨엘바이오제약(주))

㉠ 미숙과 복분자 추출물의 최적 대량 생산 표준 공정 개발

- 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 대량생산 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 추진

㉡ 표준화 검증 완료된 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험용 제품 제조 및 플라시보 제작

- 인체적용시험을 위한 미숙과 복분자 추출물 인체적용시험용 제형 개발 및 플라시보 제품 제조



■ 참여연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

㉠ 다양한 조건에서 추출된 미숙과 복분자 추출물과 완숙과 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능의 *in vitro* 평가를 통한 최대 효과를 갖는 조건 결정 연구

- XOase 활성 저해 측정법은 Corte의 방법에 준하여 측정한다. 반응구는 0.1M potassium phosphate buffer (pH 7.5)에 Xanthine 2mM을 녹인 기질액 1ml에 효소액 0.1ml와 시험물질 0.1ml를 가하고, 대조군에는 시험물질 대신 증류수를 0.1ml 첨가하여 37°C에서 5분간 반응시키고 20% trichloroacetic acid(TCI) 1ml를 가하여 반응을 종료시키고 원심분리를 하여 단백질을 제거 시킨 후 반응액 중에 생성된 uric acid를 흡광도 292nm에서 측정하여 다음 식으로 저해율을 구한다.

$$\text{저해율(\%)} = 1 - \left\{ \frac{\text{반응구의 uric acid 생성량}}{\text{대조구의 uric acid 생성량}} \right\} \times 100$$

## 나. 2차년도

### ① 개발 목표

#### ■ 주관연구기관(연구책임자 : ㈜비엔텍 김선오 박사)

- ㉠ **최적 아르기닌 증폭 추출법 확립 및 아르기닌 증폭 추출물의 제조공정 및 성분 표준화**
  - 최적 아르기닌 증폭 추출을 위한 다양한 효소처리 공법 개발 및 개발된 표준분석법을 이용한 증폭 효율 측정으로 최적 Lab Scale 표준 생산 공정 개발 및 아르기닌 지표성분함량 설정 연구
  
- ㉡ **표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 추출물의 혼합에 따른 콜레스테롤 개선 증가(시너지) 효능 검증 및 기전 규명 (*in vivo*)**
  - 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 추출 혼합물 활용 고 콜레스테롤 유발 동물 모델을 이용하여 혈중 지질 개선 및 혈행개선 기능 증가 *in vivo* 시험
  - 다양한 바이오마커의 생화학적 분석을 통한 추출물의 효능 기전 규명(SCI 논문 1편 및 특허 출원 1건)
  
- ㉢ **콜레스테롤 기능성 개별인정 획득을 위한 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험 착수**
  - 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 위한 피험자 모집 및 등록 완료(80명)
  - 인체적용시험 중간보고서 1건 (30명 이상 시험 완료)
  
- ㉣ **식약처 개별인정형 건강기능식품 인정을 위한 미숙과 복분자 표준 제조공정으로 제조된 원료의 품질관리 기준 설정**
  - 미숙과 복분자 추출물의 가공기술 표준화 보고서 1건
  - 미숙과 복분자 추출물의 품질관리 표준화 보고서 1건

#### ■ 협동연구기관 (비씨엘바이오제약(주) )

- ㉠ **콜레스테롤 개선 고시형 건강기능식품원료와 미숙과 복분자 추출물을 활용한 건강 기능 식품 제품화 및 산업화**
  - 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 고시형 콜레스테롤 개선 건강 원료를 활용한 건강기능 식품 개발 : 1건
  - 개발된 제품의 산업화를 통한 매출 창출 및 구매의향서 체결
  
- ㉡ **Lab Scale로 표준화된 아르기닌 증폭 황칠 나무 추출물법의 최적 대량 생산 표준 공정 개발을 위한 Scale Up 추출 적용, 최적 대량 생산 기술 확립**

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 대량 효소반응 표준 공정 확립 및 대량 제조 시험 추진

■ 협동연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

㉠ 최대 효능을 갖는 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 기전 규명

- 최대 효과를 갖는 결정된 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 평가를 통한 기전 규명 : 논문1편

㉡ 결정된 복분자 추출물과 표준화된 아르기닌 증폭 황칠추출물의 혼합에 따른 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 시너지 효과 *in vitro* 확인 및 최적 혼합비 결정

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 복합물 조성을 위한 최적 혼합비 결정을 위한 *in vitro* 활성 연구

② 개발 내용 및 범위

■ 주관연구기관(연구책임자 : ㈜비엔텍 김선오 박사)

㉠ 최적 아르기닌 증폭 추출법 확립 및 아르기닌 증폭 추출물의 제조공정 및 성분 표준화

- 최적 아르기닌 증폭 추출을 위한 다양한 효소처리 공법 개발 및 개발된 표준분석법을 이용한 증폭 효율 측정으로 최적 Lab Scale 표준 생산 공정 개발 및 아르기닌 지표성분함량 설정 연구

㉡ 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 추출물의 혼합에 따른 콜레스테롤 개선 증가(시너지) 효능 검증 및 기전 규명 (*in vivo*)

- 고 콜레스테롤 유발 동물 모델을 이용하여 혈중 지질 개선 및 혈행개선 기능 효능 *in vivo* 시험
- 다양한 바이오마커의 생화학적 분석을 통한 추출물의 효능 기전 규명(SCI 논문 1편 및 특허 출원 1건)
- 고 콜레스테롤 유발 동물 모델 : 연구에 사용할 실험동물은 250±10g인 특정병원체 부재 (specific pathogen free, SPF) 상태의 수컷 7주령 SHR과 Wistar Kyoto rats(WKY)로 Halran(Indianapolis, IN, USA)에서 구입하여 사용한다. 1주간 예비 사육기간을 거친 뒤 37°C heating chamber 내 보정틀에서 주 1회 혈압측정에 적응시킨 후 고혈압이 발현된 수컷 SHR 45마리를 선별하여 체중을 기초로 'Z'자 식으로 군 분리하고, 주 1회 일정한 시간에 디지털 계량기를 사용하여 체중을 측정한다. 사료는 실험동물용 고품사료 (Cargill Agri Purina, Inc., Seongnam, Korea)와 필터 및 자외선 살균기로 여과 살균된 정제수를 자유롭게 섭취하도록 한다. 실험동물 사육실은 12

시간 간격으로 명암을 조절하고, 온도는  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , 습도는  $50\pm 5\%$ 를 유지 한다 .

- 혈액 분석 : 투여 8주 후 모든 실험동물을 12시간 동안 절식시키고 ether 마취 후 후대정맥에서 혈액을 얻는다. 혈액은 EDTA를 처리하여  $4^{\circ}\text{C}$  3,000 rpm으로 15분 간 원심분리 하여 혈장을 분리한다.

㉔ 콜레스테롤 기능성 개별인정 획득을 위한 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험 착수

- 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 위한 피험자 모집 및 등록 완료(80명)
- 인체적용시험 중간보고서 1건 (30명 이상 시험 완료)

㉕ 식약처 개별인정형 건강기능식품 인정을 위한 미숙과 복분자 표준 제조공정으로 제조된 원료의 품질관리 기준 설정

- 미숙과 복분자 추출물의 가공기술 표준화 보고서 1건
- 지표성분으로 결정한 Ellagic acid를 지표성분 설정(HPLC를 이용한 지표성분 정량 분석법을 한국건강기능식품협회에서 인증 획득)
- 미숙과 복분자 추출물의 품질관리 표준화 보고서 1건
- 가스크로마토그래피(GC, GC/MS)를 이용하여 황칠나무의 잔류농약 오염여부 평가 및 품질관리 표준 설정
- 원자흡광광도계(AAs)를 이용하여 미숙과 복분자 추출물의 중금속 오염평가(납, 수은, 비소, 카드뮴) 및 품질관리 표준 설정
- 대장균 등 미생물 오염평가 및 품질관리 표준 설정

■ 협동연구기관(비씨엘바이오제약(주))

㉖ 콜레스테롤 개선 고시형 건강기능식품원료와 미숙과 복분자 추출물을 활용한 건강 기능 식품 제품화 및 산업화

- 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 고시형 콜레스테롤 개선 건강 원료를 활용한 건강기능식품 개발 : 1건
- 개발된 제품의 산업화를 통한 매출 창출 및 구매의향서 체결

㉗ Lab Scale로 표준화된 아르기닌 증폭 황칠 나무 추출물법의 최적 대량 생산 표준 공정 개발을 위한 Scale Up 추출 적용, 최적 대량 생산 기술 확립

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 대량 효소반응 표준 공정 확립 및 대량 제조 시험 추진
- 협동연구기관은 건강기능식품 원료 및 제품화 시설을 보유하고 있으며 약 80여 종의 생산장비를 활용하여 건강기능식품 원료 및 제품을 생산하고 상용화 추진
- 또한 홍콩, 대만, 베트남, 캄보디아, 인도 및 중국을 대상으로 수출전용 황칠나무를 활용한 제품을 개발하여 해외 수출 추진

- 국내 판매용으로 황칠나무를 활용한 건강지향 일반식품을 새롭게 개발하여 실제적으로 판매가 되는 스타제품으로 마케팅 추진

■ 협동연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

㉠ 최대 효능을 갖는 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 기전 규명

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물과 미숙과 복분자 각각 단일 추출물 및 복합물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 평가를 통한 기전 규명
- Xanthine oxidase (XO) 및 aldehyde oxidase (AO)의 활성도 측정 : 효소원은 Rajagopalan 등(1962) 및 Maia와 Mira (2002)의 방법에 따라 토끼 간 조직으로부터 XO 및 AO를 추출, ammonium sulfate 분획, 투석 및 원심분리를 행하여 부분 정제한 후, -70℃에서 보관하면서 사용한다. XO 활성도는 Stirpe와 Della Corte (1969)의 방법에 따라 기질 xanthine을 요산으로의 전환 정도를 %로 나타내며, AO 활성도는 Rajagopalan 등(1962)의 방법에 따라 기질 NMN(N1-methyl nicotinamide)으로부터 산화된 pyridone을 300 nm에서 측정하는 다음 시료대신에 80% ethanol을 첨가한 대조구에 대한 %로 나타낸다.
- 동물실험, 고요산혈증의 유도 및 혈중 요산 함량 측정 : 실험동물은 4주령의 평균체중 21-24g의 ICR (Crljori: CD-1), SPF/VAF outbred mice (Orient Ltd., Korea)를 무작위로 5마리씩 13개 군으로 나누어 플라스틱 케이지에 넣은 후 기본사료인 5L79 diets (PMI Nutrition, Brentwood, LA)로 1주일간 사육하여 환경에 적응시킨 후, 실험에 사용한다. 실험군은 기본사료만을 급여한 정상군(NC), 고요산혈증 대조군(HC), 고요산혈증 마우스에 allopurinol (10 mg/kg)을 투여한 군(ALL), 고요산혈증 마우스에 시험물질을 투여한 군으로 구분하여 1주일간 실험한다. Allopurinol을 비롯한 모든 추출물은 0.5% Na-CMC 용액에 현탁시켜, 매일 1회 오전 8시에서 9시 사이에 1회씩 1주간 경구투여 한다. 식이와 물은 투여 1.5시간 전에 공급을 중단한다. 고요산혈증의 유도를 위한 uricase 저해제인 potassium oxonate (Sigma Co., USA)의 처리는 Hokazono 등 (2010)의 방법에 따라 7일째 allopurinol 및 추출물의 투여 1시간 전에 0.5% Na-CMC 용액에 25mg/mL의 농도로 현탁시켜 250 mg/kg을 복강 주사 하였으며, potassium oxonate 주사 3시간 후에 diethylether로 마취시킨 다음 개복하여 하대정맥으로부터 채혈 하여 분리한 혈청 내 요산의 함량을 auto uric acid kit (YD diagnostics, Korea)를 이용하여 분석한다. 식이는 4℃에서 보관하면서 공급 하고, 사육장의 온도 및 습도는 각각 23±2℃, 60±5%로, 명암주기는 12시간 간격으로 설정하였으며, 물과 사료는 자유 섭취 시킨다.

㉡ 결정된 복분자 추출물과 표준화된 아르기닌 증폭 황칠추출물의 혼합에 따른 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 시너지 효과 *in vitro* 확인 및 최적 혼합비 결정

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 복합물 조성을 위한 최적 혼합비 결정을 위한 *in vitro* 활성 연구



## 다. 3차년도

### ① 개발 목표

#### ■ 주관연구기관(연구책임자 : ㈜비엔텍 김선오 박사)

##### ㉠ 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 완료

- 콜레스테롤 개선 인체적용시험 데이터 정리, 통계 분석 및 결과보고서 작성

##### ㉡ 식약처 개별인정형 건강기능식품 원료 신청 및 인정 획득

- 콜레스테롤 개선 인체적용시험 완료 및 식약처 개별인정 신청

##### ㉢ 건강기능식품 기능성 원료 대량 생산 및 산업화 추진

##### ㉣ 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 관련 자료 확보

- 최종 제품화를 위한 원료의 유해성분 분석 및 유통기한 설정 시험을 통한 원료의 품질 안전성 관련 자료 확보

#### ■ 협동연구기관(비씨엘바이오제약(주))

##### ㉠ 콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화

- 식약처 인정원료(미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 기능성)를 이용한 건강기능식품 개발 : 1건

##### ㉡ 콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 혼합한 복합 추출물을 이용한 콜레스테롤 개선 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화

- 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 복합 첨가하여 콜레스테롤 개선 기능을 증가시킨 프리미엄 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품 개발 : 1건
- 개발된 제품의 산업화를 통한 매출 창출 및 구매의향서 체결

#### ■ 협동연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

##### ㉠ 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 기전 규명

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물과 미숙과 복분자 각각 단일 추출물 및 복합물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 평가를 통한 기전 규명 완료 : 논문 1편

##### ㉡ 미숙과 복분자 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 *in vitro* 효능 스크리닝

- 미숙과 복분자 추출물 및 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 *in vitro* 스크리닝

## ② 개발 내용 및 범위

### ■ 주관연구기관(연구책임자 : ㈜비엔텍 김선오 박사)

#### ㉠ 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 완료

- 콜레스테롤 개선 인체적용시험 데이터 정리, 통계 분석 및 결과보고서 작성

#### ㉡ 식약처 개별인정형 건강기능식품 원료 신청 및 인정 획득

- 식품의약품안전청 “건강기능식품 기능성 원료 및 기준규격 인정에 관한 규정”(식약청 고시 제2011-34(2011.07.08)호)에 따라 원료의 안전성, 기능성, 규격설정에 대한 자료를 첨부하여 개별인정형 원료 획득

#### ㉢ 건강기능식품 기능성 원료 대량 생산 및 산업화 추진

#### ㉣ 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 관련 자료 확보

- 최종 제품화를 위한 원료의 유해성분 분석 및 유통기한 설정 시험을 통한 원료의 품질 안전성 관련 자료 확보

### ■ 협동연구기관(비씨엘바이오제약(주))

#### ㉠ 콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화

- 식약처 인정원료(미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 기능성)를 이용한 건강기능식품 개발 : 1건

#### ㉡ 콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 혼합한 복합 추출물을 이용한 콜레스테롤 개선 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화

- 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 복합 첨가하여 콜레스테롤 개선 기능을 증가시킨 프리미엄 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품 개발 : 1건
- 개발된 제품의 산업화를 통한 매출 창출 및 구매의향서 체결

### ■ 협동연구기관(연구책임자 : 동신대학교 제약공학과 박경목 교수)

#### ㉠ 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 기전 규명

- 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물과 미숙과 복분자 각각 단일 추출물 및 복합물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 평가를 통한 기전 규명 완료 : 논문 1편

#### ㉡ 미숙과 복분자 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 *in vitro* 효능 스크리닝

- 미숙과 복분자 추출물 및 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 *in vitro* 스크리닝

## 제 2 장. 연구수행 내용 및 결과

### 제 1 절. 연구개발 추진전략 및 방법

#### ■ 시장진입을 위한 단계적 전략 (시장진입시기, 현지화 전략 등)



- 사업기간 내 원료 표준화, 안전성/활성평가를 완료하고 인체적용시험을 완료하여 사업기간 내 개별인정형 건강기능식품 인정 획득함
- 사업 1차년도에 인체적용시험 임상샘플 1건을 생산하고, 2차~ 3차년도에 주관기관에서 현재 진행중인 미숙과 복분자의 체지방 개선 원료를 개별인정 획득 후 이 원료와 L-arginine 증폭 황칠나무 추출물을 이용하여 건강기능식품 제품 각 1건을 생산하여 산업화에 착수할 계획임
- 최종적으로 콜레스테롤 개선을 통한 혈행개선 활성을 가지는 건강기능식품 원료를 산업화함으로써 수출을 통하여 글로벌 산업화를 꾀함
- 혈행 개선으로 인정받은 건강기능식품과 본 사업을 통하여 개발하고자 하는 원료를 대상으로 동물 모델 비교 실험을 통하여 동등 또는 그 이상의 활성을 확인함으로써 우수성 입증

#### ■ 대학, 연구소, 협력업체, 대기업 등 외부 네트워크 활용 방안

- 본 사업은 산·학·연 공동연구로 수행 예정으로서 산업화를 담당하는 기업, 활성연구를 담당하는 대학(위탁), 임상시험을 담당하는 대학병원(용역)이 참여하고 있음
- 각 기관별로 보유하고 있는 특화된 기술을 바탕으로 분야별로 세분화하여 사업을 수행할 예정임
- 산업화를 위하여 뉴트리바이오텍, 한국CNS팜, 미래바이오텍 그리고 건강기능식품 원료 전문 유통업체 및 건기식 대기업인 KGC등과 공동 마케팅을 추진할 예정임

#### ■ 세계 건강기능식품 동향 및 전문정보 수집 체계

- 미국 및 유럽의 society for neuroscience (SFN)학회와 society of biomolecular screening



■ 전남지역 황칠나무 재배 자원 확보 농가와 네트워크 추진 체계 확립

○ 본 총괄주관기관인 (주)비엔텍은 황칠나무의 본격적인 산업화를 추진하기 위해 원료 수급의 원활함과 지역 연계자원의 상생발전을 위해 황칠나무 생산자 연합회를 구성하여 추진 중 (현재 69개 농가 및 법인 구성 완료)

시·군	주 소	재배자	면적(평)	수목 합계
장흥군	장흥	주재용	과약중	213,500
	장흥군	아침재		
	장흥군 관산읍 외동 2구 산 150번지	전명래		
	장흥군 대덕읍 연지리	김종필		
	장흥군 부산면 사거리 과출소 앞	이성진		
	장흥군 세진 신상리	이요숙		
	장흥군 용산면	주재용		
	장흥군 잔동면	이광섭		
해남군	장흥군 화산면 석전리	박진우	9,000	211,500
	해남군 나산면 화내리 380	김종수		
	해남군 북일면 만수리 543-1	정현오		
	해남군 삼산면 매정리	이기춘		
	해남군 현산면 구시리 138 해남읍 구교리 138-1	이천균		
	해남군 화산면 금풍리 365-4	양동환		
	해남군 화산면 방축리 469-1	손기환		
	해남군 화원면 근평리 243-3	명천식		
완도군	해남군 화원면 영호리 526	신규철	9,300	231,300
	해남군 해남읍 구교리 138-2 (제일농원)	고든원		
	완도군 노화읍 포전리 385-14	이명문		
	완도군 보길면 부용리 462-1	박호섭		
	완도군 보길면 부황리	박은석		
	완도군 보길면 부황리	이정대		
	완도군 보길면 부황리 417-9	윤장하		
	완도군 보길면 부황리 부용마을 438	박권재		
고흥군	완도군 신지면 입촌리 대봉리 392-8	김창석	5,000	110,800
	완도군 완도읍 죽도리 1328	박석용		
	고흥군	이선화		
	고흥군 고흥읍 남계리 423-3	박양영		
여수시	고흥군 두원면 용산리 와룡길 22-21번지	박상섭	9,000	22,800
	고흥군 영남면 우두리	박양규		
	고흥군 점암면 화계리 396	홍두표		
진도군	여수시 돌산읍 신복리 347-1	김용호	-	24,200
	여수시 소라면 관기리 47번지	김의경		
	진도	이창석		
	진도군 군내면 둔전리	곽재정		
	진도군 의신면 만길리 1106	허경옥		
	진도군 진도읍 동의리 1160-1	산림조합		
	진도군 진도읍 동의리 1160-1	허용범		
	진도군 진도읍 동의리 한국 A 101호	김성식		
진도군 진도읍 해창리 543-3 (진도스케치)	이광준			
강진군	진도읍 동의리 122	이종연	-	25,000
	진도군 진도읍 동의리 1160-1	오상현		
강진군	강진군 군동 농고	고성정	-	25,000
	강진군 군동 농고	임용택		

○ 생산자농가, 유통업체, 가공업체와 연구원, 지방자치단체 등 다양한 분야의 전문가가 연계된 ‘생산자 연합회’를 구성 운영하고, 전남의 황칠 산업 관련 산·학·연·관의 어울림 마당을 통해 황칠 산업에 대한 상호 교류의 장을 마련하고, 생산·가공·유통·관광 등을 연계한 황칠산업 활성화 및 추진체계를 강화하여 고소득 창출이 기대

## 제 2 절. 연구개발 추진체계

### ■ “연구개발 최종목표 달성을 위한 추진체계”

연구개발과제		총 참여 연구원
과제명	혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화	주관연구책임자 김선오외 총 11명

기관별 참여 현황		
구 분	연구기관수	참여연구원수
대 기 업	0	0
중견기업	0	0
중소기업	2	8
대 학	1	4
국공립(연)	0	0
출 연 (연)	0	0
기 타	0	0

주관연구기관 : ㈜비엔텍
혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화
연구책임자 (김선오)외 3명
담당기술개발내용
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 건강 기능성 소재 확보 및 기전 규명</li> <li>- L-arginine 증폭기술 표준화</li> <li>- 복합기능성 복합소재 표준화 및 공정 확립</li> <li>- 기능성 원료 개별인정 획득 및 글로벌 산업화</li> </ul>

협동연구기관 : ㈜비씨엘 바이오제약
미숙과 복분자 활용 혈행개선 기능성식품 제품화 및 상용화
연구책임자(노택우)외 3명
담당기술개발내용
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상시험용 제형개발</li> <li>- 산업용 대량 추출법 표준화 기술 확립</li> <li>- 건강기능식품 개발 및 산업화</li> <li>- 건강지향 가공식품 개발 및 산업화</li> </ul>

협동연구기관 : 동신대학교 제약공학과
미숙과 복분자 활용 혈중 요산 제어 기능성 규명연구
연구책임자(박경목)외 3명
담당기술개발내용
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 고요산혈증 <i>in vitro</i> 바이오마커 개발 및 효능평가</li> <li>- 고요산혈증 <i>in vivo</i> 바이오마커 개발 및 기전 규명</li> </ul>

### 제 3 절. 연구개발 추진일정

1																
번호	연구내용	추진 일정												연구 개발비 (단위: 천원)	책임자 (소속 기관)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
1	연구용 원료 확보 (복분자/황칠)							■							15,000	김선오/ ㈜비엔텍
2	추출물 표준공정 확립 및 지표성분 설정							■	■	■					30,000	김선오/ ㈜비엔텍
3	각 소재별 콜레스테롤 개선 <i>in vitro</i> 효능평가								■	■	■	■	■		20,000	김선오/ ㈜비엔텍
4	각 소재별 콜레스테롤 기능성 증가 <i>in vitro</i> 효능평가								■	■	■	■	■		20,000	김선오/ ㈜비엔텍
5	최대 기능 조성을 위한 최적 혼합비 결정											■	■		24,660	김선오/ ㈜비엔텍
6	인체적용시험을 위한 임상제형 결정 및 생산												■	■	15,000	노택우/ ㈜BCL Bio
7	인체적용시험 IRB 심의 및 통과												■	■	60,000	김선오/ ㈜비엔텍
8	표준공정을 이용한 원료 대량생산 시험												■	■	20,340	노택우/ ㈜BCL Bio
9	혈액 건강을 위한 혈중 요산 생성 억제 <i>in vitro</i> 평가									■	■	■	■	■	35,000	박경목/ 동신대학교
2차년도																
1	산업화용 원료 확보 (황칠/미숙과 복분자)	■													30,000	김선오/ ㈜비엔텍
2	복합물의 콜레스테롤 <i>in vivo</i> 평가 및 기전규명	■	■	■	■	■	■	■							35,000	김선오/ ㈜비엔텍
3	복합물의 콜레스테롤 <i>in vivo</i> 기능성 증가 기전규명						■	■	■	■	■	■	■		35,000	김선오/ ㈜비엔텍
4	복합물의 안전성 (유해성분) 등 품질기준 설정시험						■	■	■	■	■	■	■		28,430	김선오/ ㈜비엔텍
5	인체적용시험 착수 (피험자 모집)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	90,000	김선오/ ㈜비엔텍
6	콜레스테롤개선 고시형 원료 혼합 건강기능식품 생산			■	■	■	■	■							46,570	노택우/ ㈜BCL Bio
7	혈액 건강을 위한 혈중 요산 생성 억제 <i>in vivo</i> 기전규명	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	45,000	박경목/ 동신대학교

3														
1	원료 확보 (미숙과 복분자)												50,000	김선오/ ㈜비엔텍
2	각 소재 활용 건강지향가공식품의 기능성 검증												45,000	김선오/ ㈜비엔텍
3	개별인정 획득을 위한 인체적용시험 완료												80,000	김선오/ ㈜비엔텍
4	유통기한 설정 등 품질 표준화 시험												12,000	김선오/ ㈜비엔텍
5	개별인정 신청 및 획득												10,000	김선오/ ㈜비엔텍
6	개별인정 원료 대량생산 시험생산												15,000	노택우/ ㈜BCL Bio
7	기 획득 개별인정원료(복분자) )활용 건강기능식품 개발 및 산업화												30,000	노택우/ ㈜BCL Bio
8	미숙과 복분자 활용 건강지향 가공식품 개발 및 산업화												31,570	노택우/ ㈜BCL Bio
9	단일 및 복합 소재의 신규 혈관 건강 관련 기능성 스크리닝 및 효능평가												45,000	박경목/ 동신대학교

### 제 4 절. 연구수행 결과

#### 1. 지표성분 탐색 및 물질 표준화 기술

##### (1) 지표성분 1. Ellagic acid

#### 미숙과 복분자 내 지표성분인 Ellagic acid 분석 및 표준화 연구

- 미숙과 복분자 추출물 제조
  - 국내산 및 중국산 미숙과 복분자, 국내산 완숙과
  - 20배의 용매(열수, 5%, 30%, 70% 주정)
- 표준용액의 조제
  - Ellagic acid, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA  
(0.5, 1, 5, 10 및 25 µg/mL 농도)
- 시험용액의 조제
  - 동결 건조된 분말 일정량을 정밀히 취한 뒤 50% methanol을 이용해 충분히 용해시킨 후, 0.45 µm syringe filter로 여과하여 시험용액으로 사용
- HPLC 분석



Parameters	Condition
HPLC model	Waters 1500-series
Column	Agilent Eclipse XDB-C18 (4.6 × 150 mm, 5 μm)
Detector	UV 254 nm
Flow rate	0.5 mL/min
Column temperature	40°C
Injection volume	20 μL
Mobile phase	A: 1% formic acid in water, B: Acetonitrile
	Time (min)      A (%)      B (%)
	0                    90            10
	7                    90            10
Gradient	28                  45            55
	32                  30            70
	35                  90            10
	40                  90            10

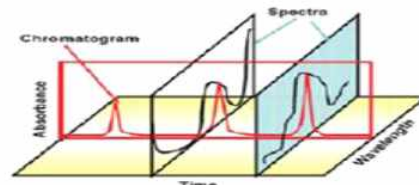


Figure 1 Three dimensions of PDA.

- 분석법의 유효성 검증
  - 특이성 (specificity)
  - 직선성, 검출한계 및 정량한계 (linearity, LOD and LOQ)
  - 정확성 (accuracy) → 회수율
  - 정밀성 (precision)
- 미숙과 복분자 추출물의 원산지별, 추출 용매별 ellagic acid 함량

Name of the extract	Ellagic acid (mg/g)				
	water	5% EtOH	30% EtOH	70% EtOH	
<b>uRo</b> <sup>1)</sup>	sample 1	12.40±0.21	16.56±0.19 <sup>***</sup>	9.31±0.21 <sup>####</sup>	10.03±0.66 <sup>####</sup>
	sample 2	11.44±0.12	15.57±0.58 <sup>***</sup>	10.51 ± 0.63 <sup>#</sup>	11.67 ± 0.52 <sup>N.S.</sup>
	sample 3	12.01±0.18	15.24±1.02 <sup>***</sup>	10.02±1.40 <sup>#</sup>	11.96±0.18 <sup>N.S.</sup>
<b>uRc</b> <sup>2)</sup>	sample 4	11.35±0.24	16.77±0.48 <sup>***</sup>	9.01±0.77 <sup>####</sup>	11.13±0.38 <sup>N.S.</sup>
	sample 5	9.78±0.57	17.27±0.27 <sup>***</sup>	9.42±0.09 <sup>N.S.</sup>	11.05±0.14 <sup>**</sup>
	sample 6	12.07±0.42	16.48±0.16 <sup>***</sup>	9.87±0.45 <sup>####</sup>	10.98±0.28 <sup>###</sup>
<b>Ro</b> <sup>3)</sup>	sample 7	0.54±0.02	0.91±0.01 <sup>***</sup>	0.67±0.05 <sup>***</sup>	1.03±0.07 <sup>***</sup>

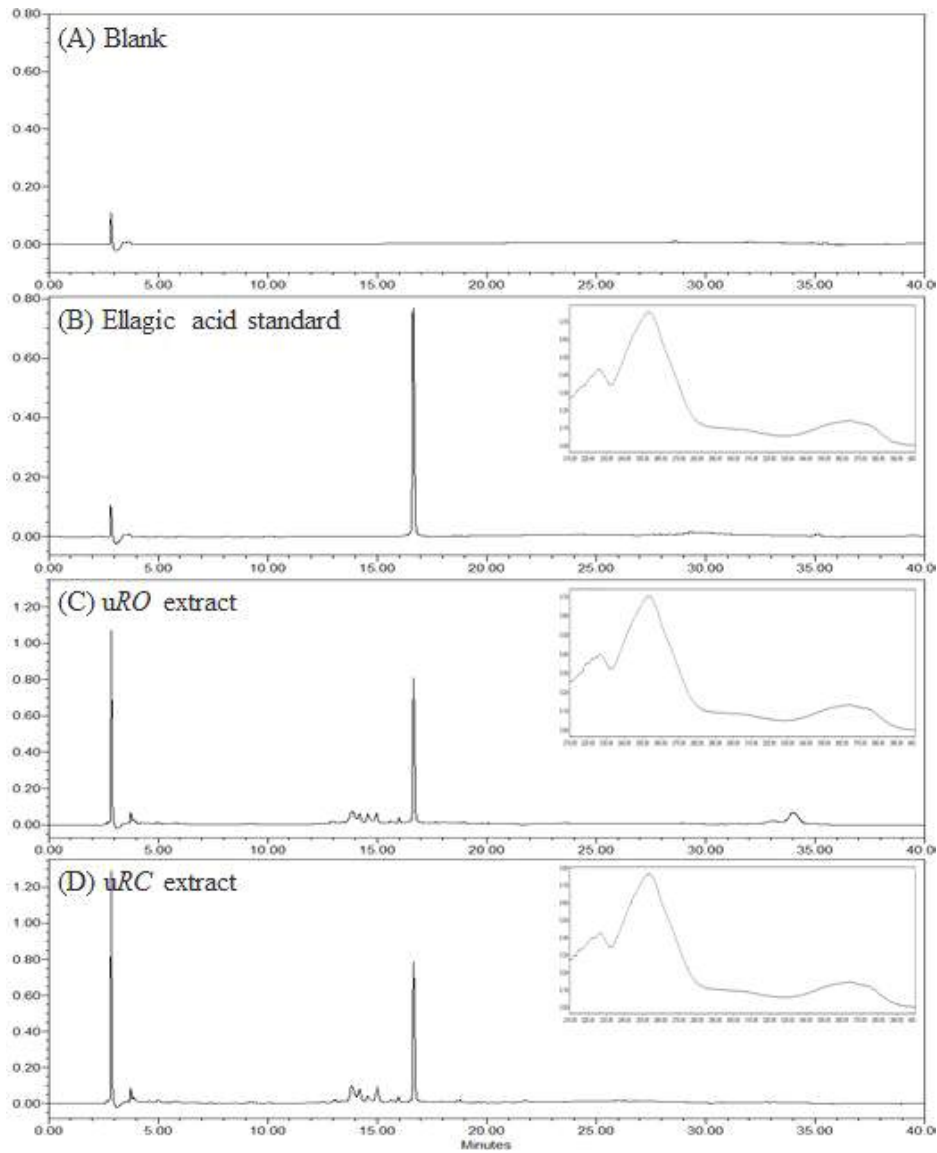
Data are presented as the mean±S.D. The data were statistically evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Dunnett's Multiple Comparison test to compare significant differences between the groups at \*<sup>#</sup>P<0.05, <sup>###</sup>P<0.01 and <sup>####</sup>P<0.001. <sup>#</sup>Statistically significant from the water extract group.

<sup>1)</sup>unripe *Rubus occidentalis* L.

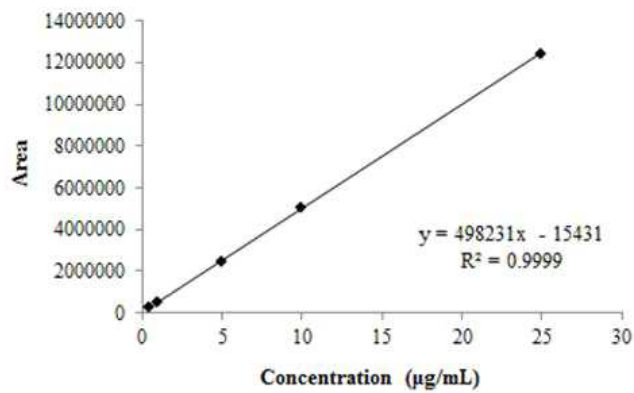
<sup>2)</sup>unripe *Rubus chingii* Hu

<sup>3)</sup>ripe *Rubus occidentalis* L.

- 분석법의 유효성 검증
  - 특이성 (specificity)



- 직선성, 검출한계 및 정량한계(linearity, LOD and LOQ) :  $R^2 = 0.9999$ , LOD 0.25  $\mu\text{g/mL}$ , LOQ 0.77  $\mu\text{g/mL}$



- 정밀성(precision) 및 정확성(accuracy) → 회수율

	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Intra-day (RSD%) <sup>1)</sup>	Inter-day (RSD%)	Recovery (%)
5-uRo <sup>3)</sup>	5	0.54	3.15	99.37 $\pm$ 0.86 <sup>2)</sup>
	10	1.30	2.95	97.54 $\pm$ 1.15
	15	0.85	2.23	101.01 $\pm$ 0.17
5-uRc <sup>4)</sup>	5	2.21	2.58	99.25 $\pm$ 1.51
	10	1.69	2.79	98.71 $\pm$ 0.50
	15	0.48	1.57	98.16 $\pm$ 1.10

<sup>1)</sup>Relative standard deviation.

<sup>2)</sup>Each value represents the mean $\pm$ SD (n=3).

<sup>3)</sup>Dried 5% ethanol extract of uRo

<sup>4)</sup>Dried 5% ethanol extract of uRc

ISSN(Print) : 1738-7248, ISSN(Online) : 2287-7428  
 Korean J. Food Preserv.  
 2018, 45(5): 549-556  
<http://dx.doi.org/10.11002/kjfp.2018.25.5.549>

한국식품저장유통학회  
 The Korean Society of Food Preservation

### Comparison of ellagic acid contents in Korean and Chinese cultivated species of unripe black raspberries

Ki Hoon Lee, Sunoh Kim\*

B&Tech Co., Ltd., R&D Center, Gwangju 61239, Korea

#### 한국 및 중국 재배종 미숙과 복분자의 엘라그산 함량의 비교

이기훈 · 김선오\*  
 ㈜비엔텍 중앙연구팀

Abstract

The goal of this study was to investigate the extracts of ellagic acid in Korean and Chinese black raspberries according to harvest time and extraction solvent. This study was also performed to establish a simple and reliable high-performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC/UV) analytical method for the determination of ellagic acid for quality control and to establish baseline data of extracts of *Rubus occidentalis* (uRo) and *Rubus chinensis* (uRc) fruits as healthy functional food ingredients. uRo and uRc were each extracted with 0%, 5%, 30%, and 70% ethanol. Among the extracts of these two varieties, the 5% ethanol extracts of uRo and uRc showed the highest contents of ellagic acid, 16.56 and 17.27 mg/g, respectively. The specificity was satisfied with retention time and photo-diode array (PDA) spectrum by analysis of ellagic acid using HPLC and comparison with a standard compound. Ellagic acid was validated for its limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ), precision, and accuracy. It showed a high linearity in the calibration curve, with a coefficient of determination (R<sup>2</sup>) of 0.9999, and the LOD and LOQ values were 0.25 and 0.77  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. The results showed that *R. occidentalis* and *R. chinensis* can be used simultaneously as healthy functional ingredients and natural medicines.

**Key words :** unripe black raspberry, ellagic acid, HPLC, validation, functional food

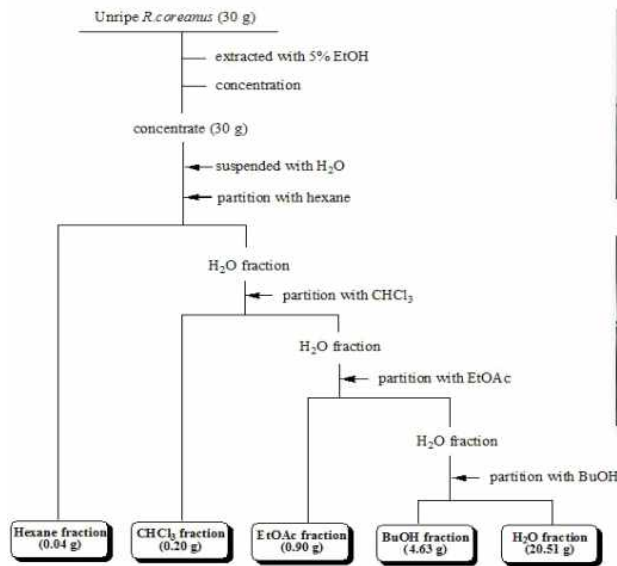
서 론

복분자 또는 복분자딸기라 불리는 열매는 우리나라와 중국을 포함하여 아시아 전 지역에서 전통적으로 민간요법 및 기능성식품으로 사용되어온 장미과(Rosaceae) 선열기과(Rubus)에 속하는 250여종이 넘는 많은 나무딸기류(rambles) 중 하나로, 한방에서는 열 익은 열매(미숙과)로 만든 약재를 복분자(覆盆子)라고 하여 식·의약 소재로서 널리 사용되고 있다(1). 우리나라서는 1980년대에 들어 전라북도 고창군을 시작으로 복분자의 재배가 본격적으로 시작되어 전국으로 확대되었으나 재배법과 재배종에 대한 명확한 자료가 보고되고 있지 않은 실정이다. 따라서 우리나라에서 국내산 복분자와 같은 토종복분자로 알려진 *Rubus coreanus* Miquel (Korean black raspberry)을 총칭하고 있다. 그러나 최근 들어서 국내에서 재배되고 있는 대부분의 복분자의 열 모양, 꽃 모양과 색, 그리고 열매의 형태가 토종 복분자로 알려진 *R. coreanus* 종과는 다른 겉모습이 발견되었고, 그에 따라 국내 *Rubus* 재배종에 대한 계통학적 유연관계를 분석한 결과 고창군을 중심으로 재배가 확대되었던 국내 재배종은 복미가 원산지인 외래종 복분자인 *Rubus occidentalis* L. (black raspberry)과 더 유사하였다(2,3). 이러한 연구결과도 미루어 보아 지금까지도 많은 연구논문 및 문헌에 명시된 복분자종의 학명이 명확하게 명시되지 못한 채 과학적인 연구논문과 문헌들에 잘못된 학명으로 발표하는 등의 심각한 문제가 발생되고 있으며(3), 특히, 산업적으로 식·의약

표준화 논문 게재 완료

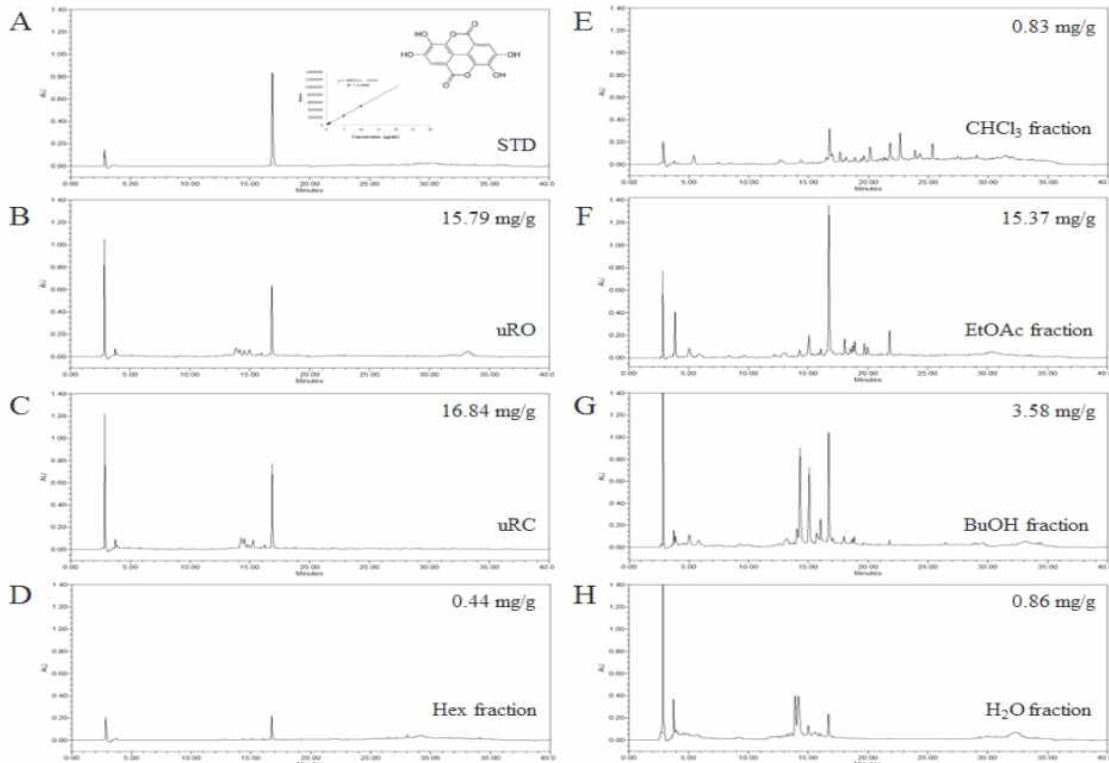
미숙과 복분자 추출물의 분획물 제조 및 Ellagic acid 함량 분석

- 미숙과 복분자 5% 주정추출물을 용매의 극성도를 이용한 용매 분획을 실시하여 hexane, chloroform, ethyl acetate, butanol, water 층으로 구성된 분획물을 확보함.



<미숙과 복분자의 용매 분획>

- 각 분획물에 함유된 Ellagic acid의 함량을 HPLC를 이용하여 정량 및 정성분석을 수행함. 그 결과, ethyl acetate 층에서 가장 많은 ellagic acid가 검출되었으며, butanol, water, chloroform, hexane의 순으로 ellagic acid가 확인됨.



Name of the extract	Ellagic acid contents [mg/g]
5% ethanol extract of unripe <i>Rubus occidentalis</i> L. (5-uRo)	15.79±0.68
5% ethanol extract of unripe <i>Rubus chingii</i> Hu (5-uRc)	16.84±0.40
<i>n</i> -hexane fraction of 5-uRo (5-uRoH)	0.44±0.04
Chloroform fraction of 5-uRo (5-uRoC)	0.83±0.11
ethyl acetate fraction of 5-uRo (5-uRoE)	15.37±0.71
<i>n</i> -butanol fraction of 5-uRo (5-uRoB)	3.58±0.20
Water fraction of 5-uRo (5-uRoW)	0.86±0.06

- 선행연구를 통해 (용매분획, 기기분석 등) 미숙과 복분자내의 주요 화합물이 ellagic acid로 확인하였음.
- ellagic acid의 다양한 기능성은 다수의 문헌과 연구를 통해서도 입증된 바가 많으나, 본 연구진은 향후 개별인정 심사 중 지표성분에 대한 보완사항이 발생 시 즉각 대응할 수 있도록 후보 지표성분 5종을 추가로 확보하였음.
- 또한, 주관기관 자체 충분한 연구 분석 장비와 인력이 확보되어 있으므로 빠른 대응으로 이에 대한 대처가 가능할 것으로 사료됨

## 2) *in vitro* 평가 기술

### (1) HMG-CoA Reductase Activity

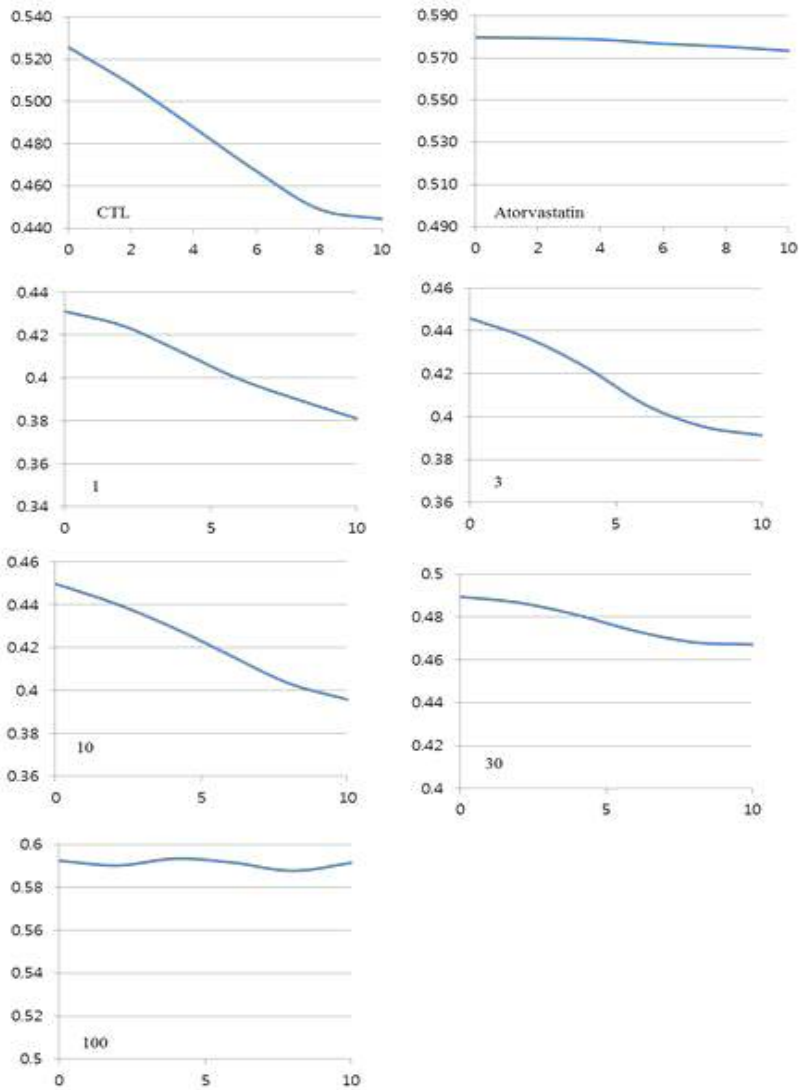
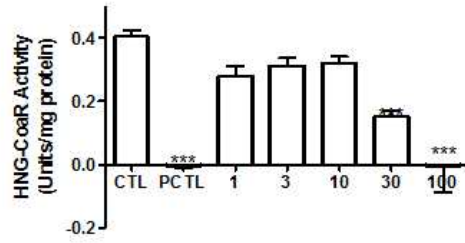
#### 미숙과 복분자 5% 주정추출물의 HMG-CoA Reductase 활성 측정

- HMG-CoA reductase (3-hydroxymethyl-3-glutaryl-(HMG)CoA-reductase)는 콜레스테롤 생합성과정의 rate-limiting enzyme으로 HMG-CoA를 mevalonate로 변환시키는 반응을 촉매하며, feedback inhibition의 일환으로 최종산물인 콜레스테롤, 중간대사물인 25-OH-cholesterol에 의해 조절되면서, 콜레스테롤 항상성 기전을 제공함. 세포내 콜레스테롤 함량이 증가되면 이를 감지하는 SREBP의 매개에 의해 HMG-CoA reductase 활성이 저해되어 혈중 콜레스테롤 농도를 감소함.

- HMG-CoA reductase Activity/Inhibitor Screening kit (Biovision, K588-100)을 이용하여 실험을 진행하였으며, PCTL로는 Atorvastatin을 사용함. NADPH가 환원제로서 보조작용을 하며, HMG-CoA reductase는 HMG-Coa를 mevaloate와 CoA로 분해하는 원리를 이용하여 효소의 활성 또는 억제를 확인함.

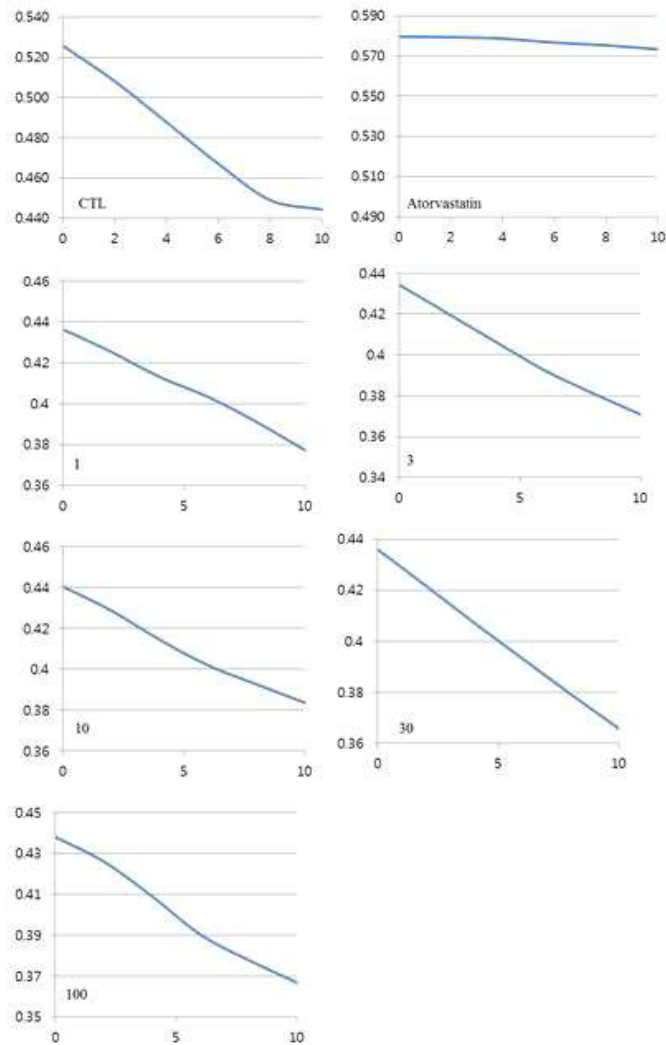
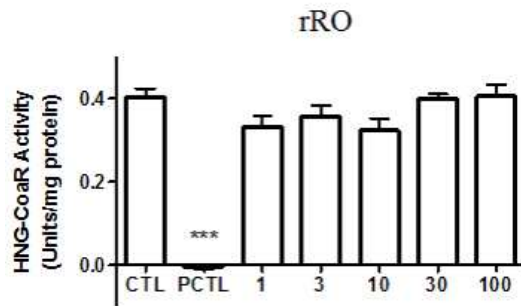
- 미숙과 복분자 5% 주정추출물의 HMG-CoA Reductase 효소의 활성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 1, 3, 10, 30, 100 µg/ml의 농도로 처리하여 10 min 동안 효소의 활성확인한 결과, 흡광도값이 시간이 지남에 따라 지속적으로 감소하면서 HMG-CoA reductase의 활성을 확인하였으며(CTL), PCTL인 atorvastatin은 그 활성이 억제된 상태를 유지함. 반응 시작/종료의 흡광도 값의 변화를 수치화 하여 표현한 결과, 미숙과 복분자 추출물의 농도 의존적으로 HMG-CoA Reductase의 활성이 억제되는 것을 확인할 수 있었음.

uRO



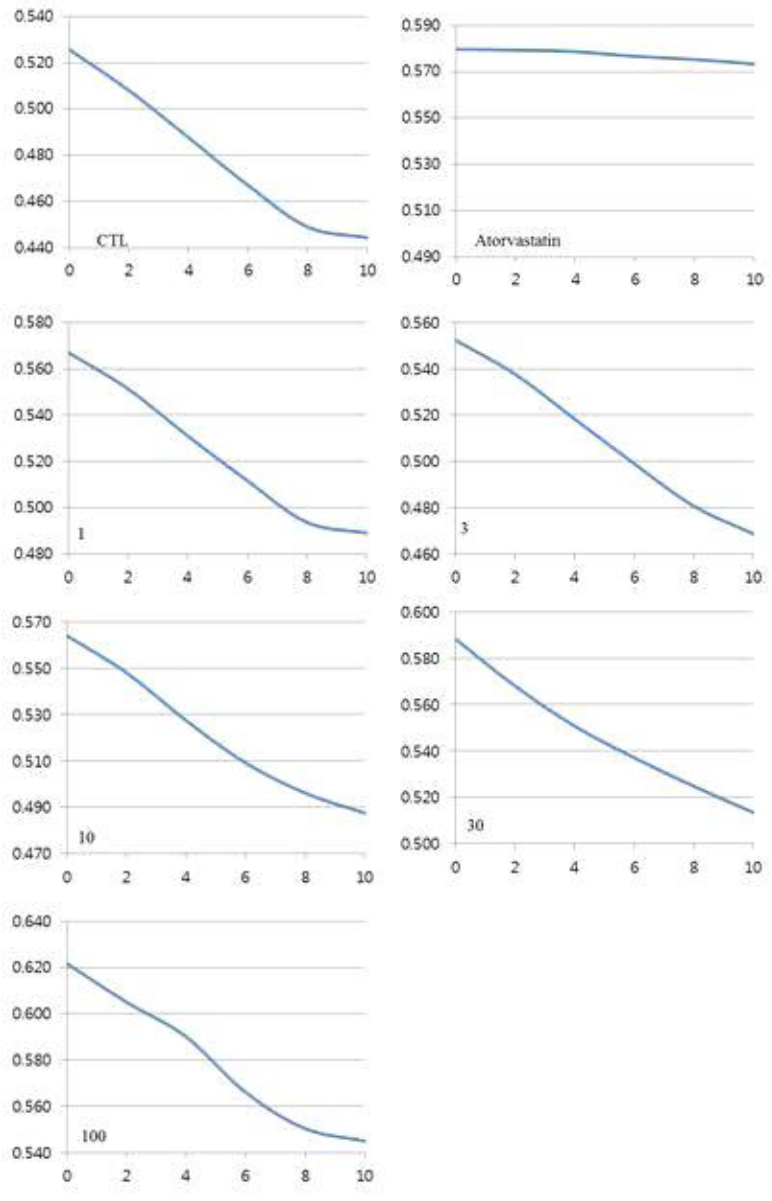
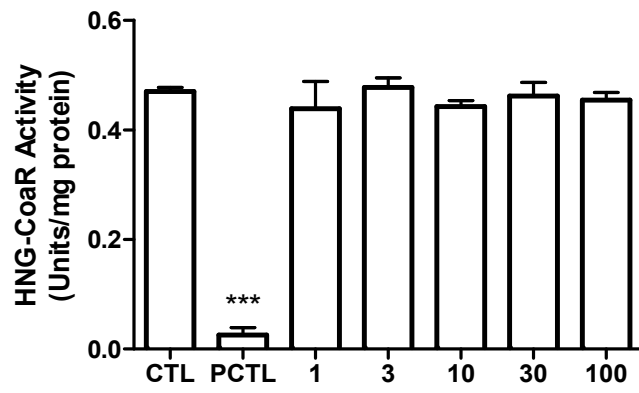
- 미숙/완숙 상태에 따른 활성차이를 확인하고자 완숙과 복분자 5% 주정추출물의 HMG-CoA reductase 활성을 위와 동일한 방법으로 측정함. 그 결과, 영향을 크게 미치지 않는 것을 확인함. 저농도 뿐만 아니라 고농도 처리하였을 때, CTL과 유사한 경향을 보였으며, 이는 HMG-CoA reductase의 활성 저해에 영향을 거의 미치지 않은 것으로 판단됨.





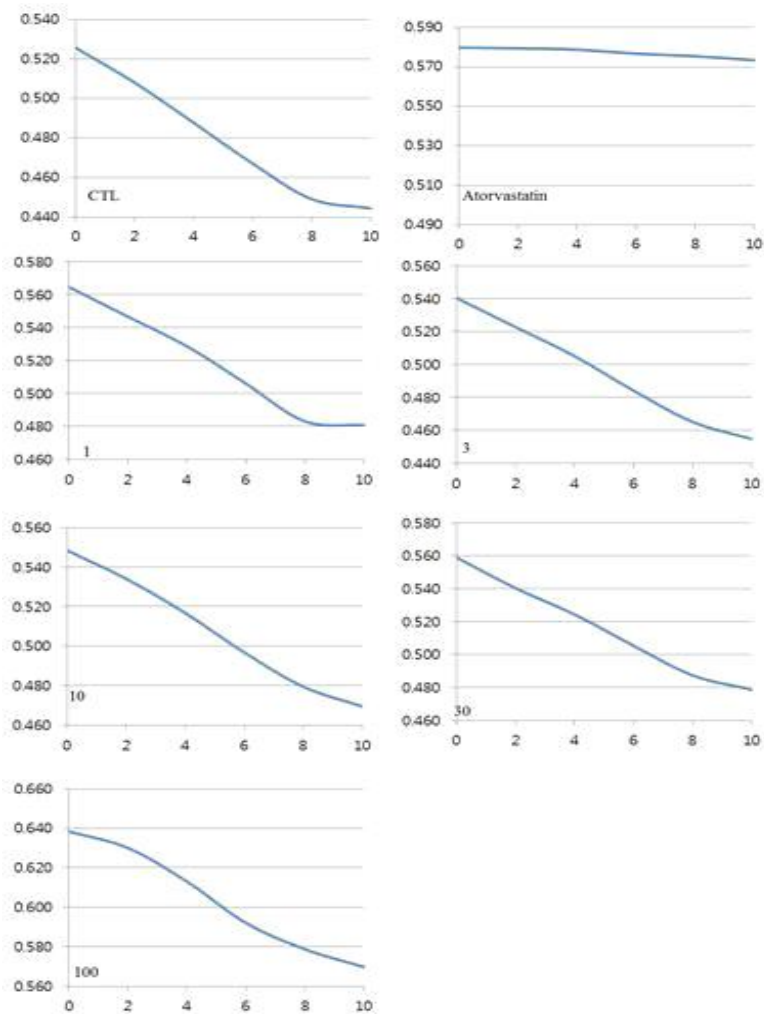
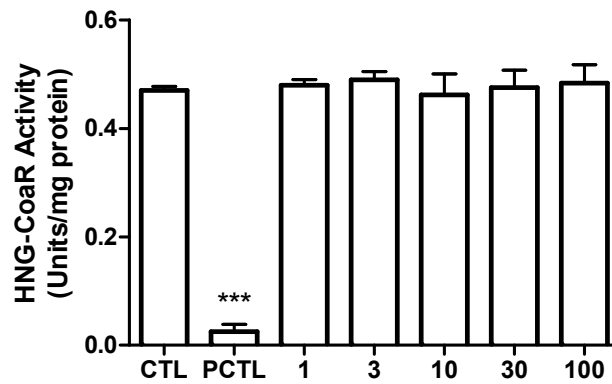
<완숙 복분자의 HMG-CoA reductase 억제 효과>

- 황칠 열수 추출물(DP)과 다양한 효소를 처리하여 가수분해한 황칠 열수 추출물 (Hy-DP)의 HMG-CoA reductase 활성을 위와 동일한 방법으로 측정함. 그 결과, 영향을 크게 미치지 않는 것을 확인함. 저농도 뿐만 아니라 고농도 처리하였을 때, CTL과 유사한 경향을 보였으며, 이는 HMG-CoA reductase의 활성 저해에 영향을 거의 미치지 않은 것으로 판단됨.



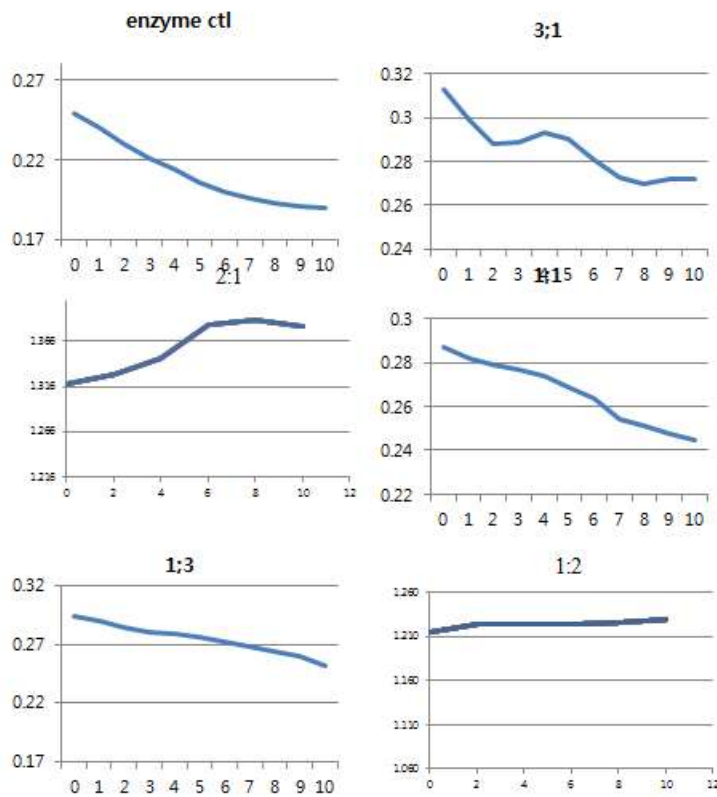
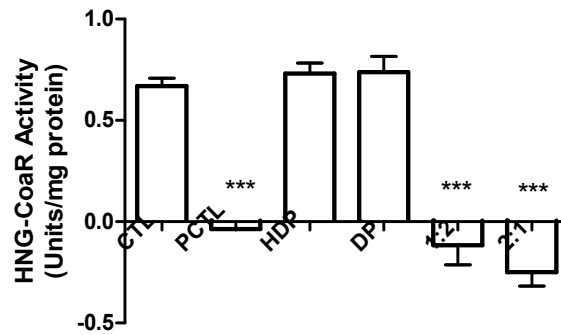
<황칠 열수추출물의 HMG-CoA reductase 억제 효과>





<가수분해 황칠 열수추출물의 HMG-CoA reductase 억제 효과>

- 미숙과 복분자 5% 주정추출물과 가수분해 황칠 열수 추출물(uRO:HDP) 1:1, 1:2, 1:3, 2:1, 3:1의 다양한 비율로 혼합하여 복합물의 HMG-CoA reductase 활성을 위와 동일한 방법으로 측정함. 측정 결과, 혼합비율 1:2 내지 2:1에서 가장 HMG-CoA reductase의 활성을 유의적으로 억제하는 것을 확인함.



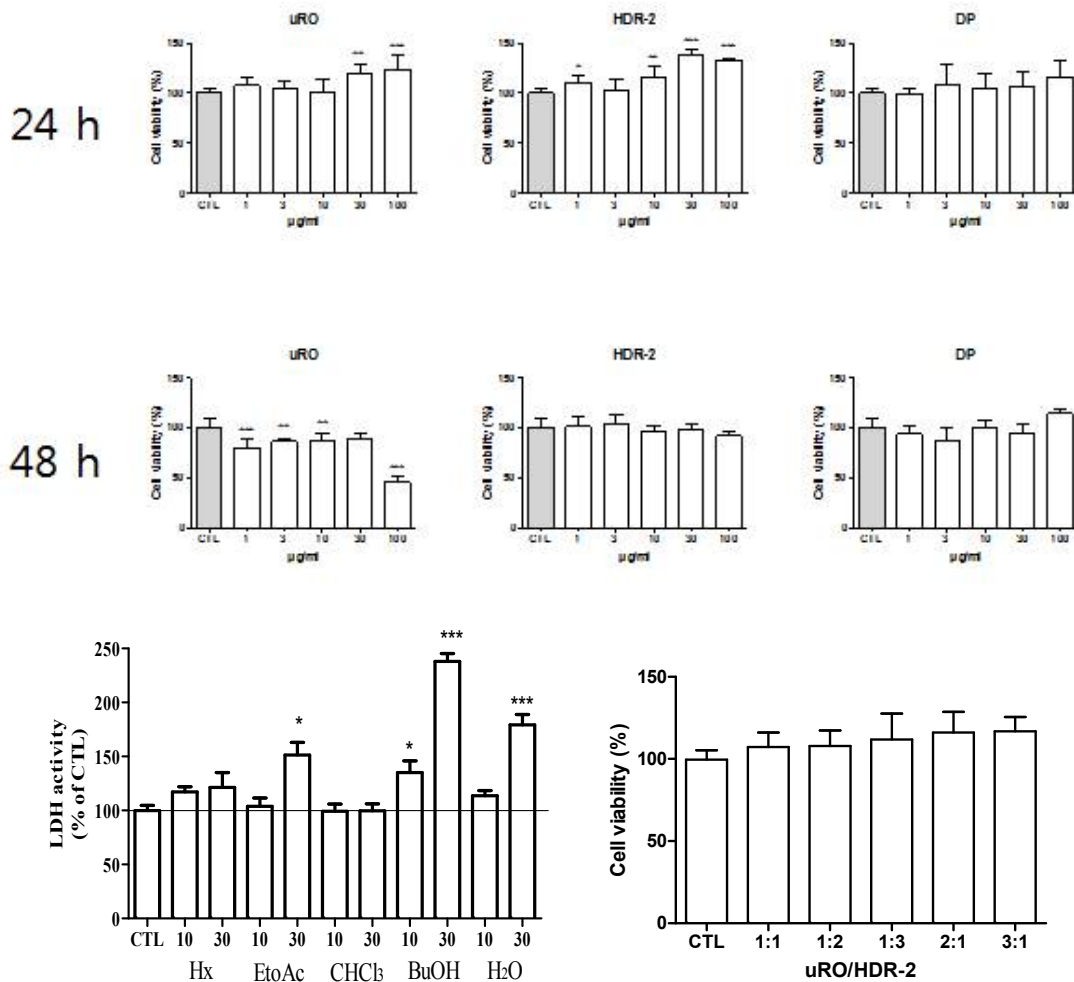
<미숙과 복분자와 가수분해 황칠 추출 복합물의 비율별 효과>

(2) 추출물 및 복합물의 Hep G2 세포에 대한 세포독성 확인

**Hep G2 세포의 cytotoxicity 측정**

- Hep G2 세포는 10% FBS, 1% P/S를 함유한 MEM 배지에서 배양함. 추출물의 적정 농도 확인을 위하여 미숙과 복분자, 황칠열수, 가수분해 황칠열수 추출물 또는 분획물을 다양한 농도(1, 3, 10, 30, 100  $\mu\text{g/ml}$ )로 처리하여 세포의 사멸 유무를 MTT 또는 LDH를 측정하여 확인함.

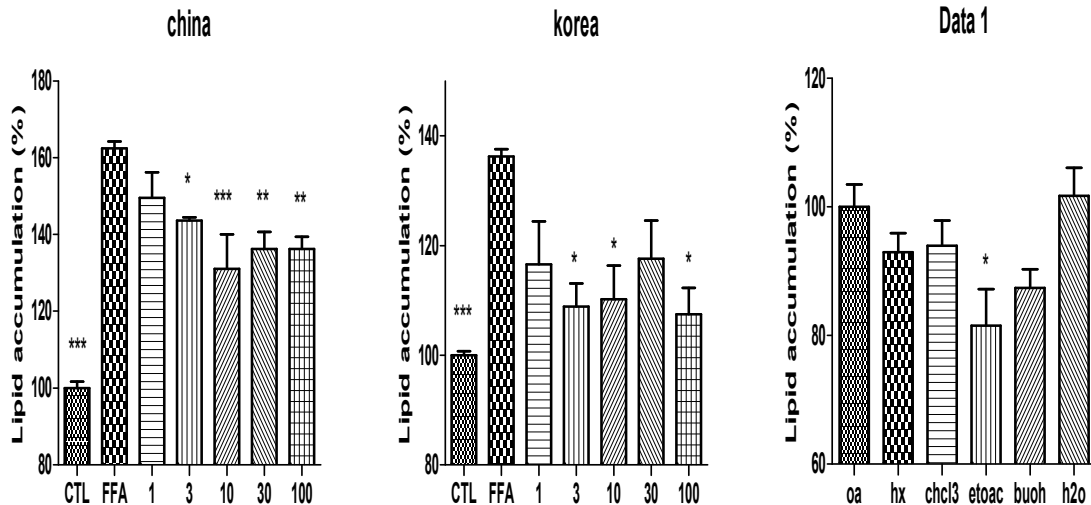
- Hep G2 세포에 24, 48 시간동안 처리한 후 MTT assay를 수행한 결과, 24시간에서는 고농도에서도 세포 독성이 나타나지 않았으며, 오히려 가수분해 황칠 열수추출물 (HDR-2)에서는 cell proliferation 효과가 확인됨. 48시간에서 미숙과 복분자 추출물은 고농도에서 유의적인 세포독성을 유발하는 것으로 사료되어 향후 실험시 시간 조정의 필요성을 확인함.
- 미숙과 복분자의 분획물은 LDH 함량의 변화를 측정하여 세포독성을 확인함. 그 결과, 고농도 30  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 3개 분획물(ethyl acetate, butanol, water)에서 유의적인 세포독성이 관찰되어 향후 30  $\mu\text{g/ml}$  이하의 농도에서 실험을 진행할 것으로 판단됨



- 미숙과 복분자와 가수분해 황칠 복합물을 최대 30  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도가 되게 실험을 진행하고자, 5가지 비율로 Hep G2 세포에 처리하여 24시간 후 MTT assay를 통해 세포 독성을 확인한 결과, 독성은 없는 것으로 확인됨.

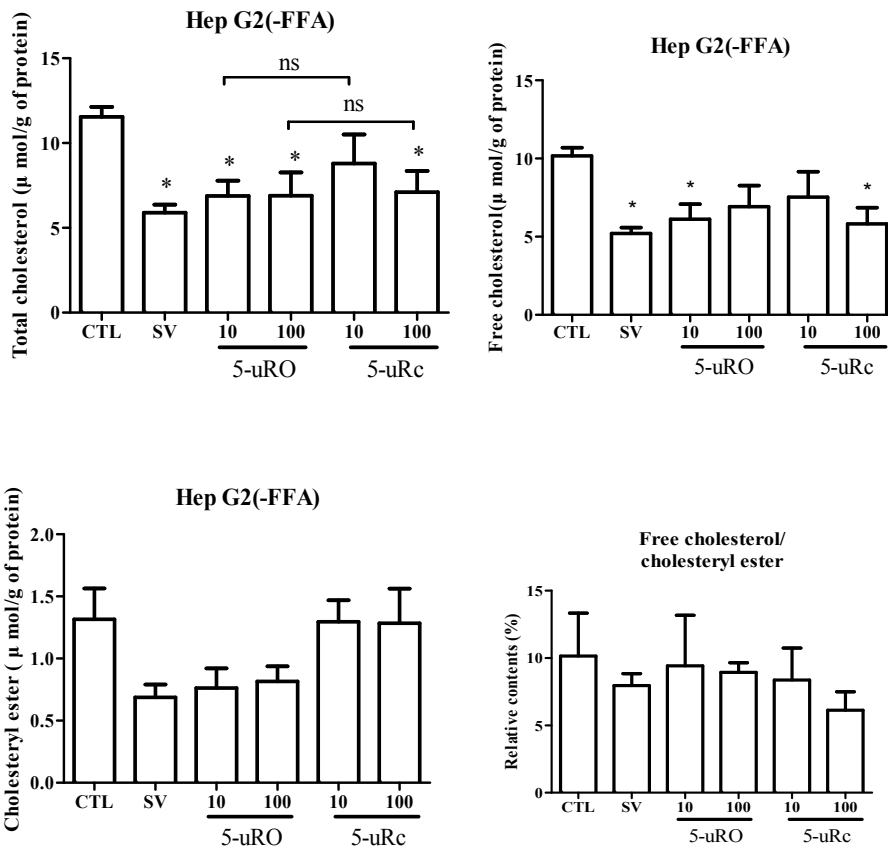
(3) Hep G2 세포의 lipid accumulation 측정

- Hep G2 세포에 free fatty acid (FFA)를 처리하여 지방 및 콜레스테롤 생성을 유도할 때, 미숙과 복분자 추출물에 의한 생성 억제 효과를 확인하기 위하여 생성된 지방구를 oil red O (ORO) 시약을 이용하여 지방구 생성의 변화를 관찰함. 그 결과, 미숙과 복분자 추출물에 의한 농도의존적인 억제 경향을 확인할 수 있었으며, FFA만 단독으로 처리했을때에 비해 유의적인 감소를 확인함.
- 또한 국내에 주로 유통되고 있는 복분자 딸기(국산, *R. occidentalis*)과 중국산 복분자(장엽복분자, *R. chingii*)와의 콜레스테롤 개선 효능을 각각 농도별로 확인한 결과, 두 종 모두 지방구 생성 억제 효과를 확인함.
- 미숙과 복분자의 분획물을 처리하였을 때, EtOAc 분획물에서 lipid droplet의 생성이 가장 감소하며, 유의적인 차이를 보이는 것을 확인함

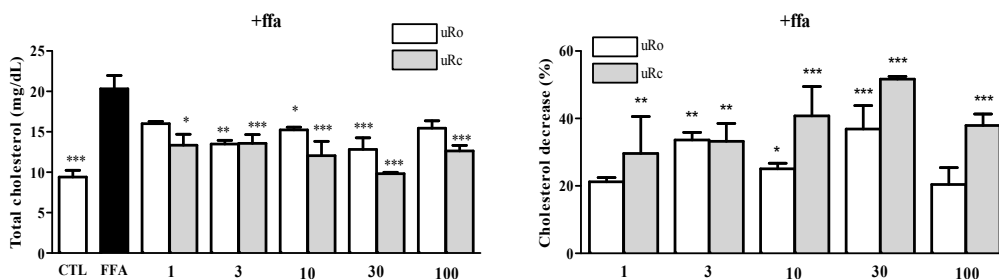


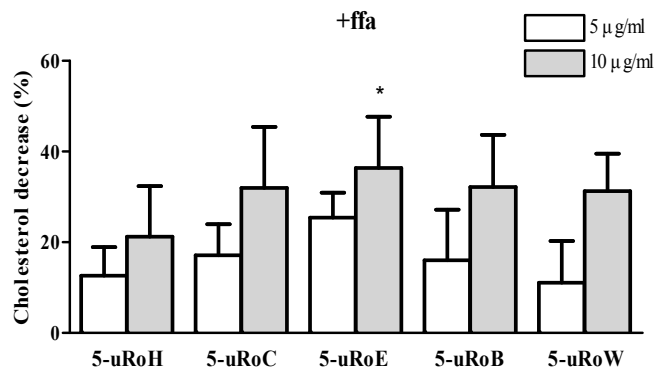
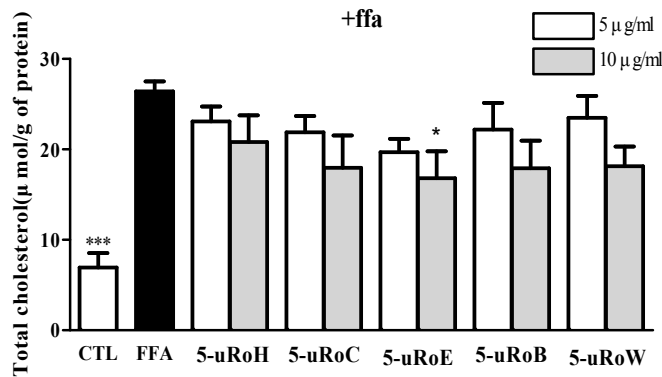
(4) Hep G2 세포의 cholesterol 함량 측정

- Hep G2 세포에 미숙과 복분자 추출물을 처리하였을 때 콜레스테롤 생성에 미치는 영향을 확인함. Cholesterol 측정은 ELISA kit (Biovision, Milpitas, CA, USA)를 이용하여 측정함.
- Total cholesterol(TC), free cholesterol(FC), cholesteryl ester(CE)를 측정하였으며, PCTL로는 simvastatin (SV)을 처리함. 그 결과, CTL군에 비해 미숙과 복분자 추출물 및 SV처리에 의하여 total 및 free cholesterol의 함량이 감소하는 것을 확인함. 고농도 처리에 의하여 total-C의 함량이 농도의존적으로 감소하였으며, 콜레스테롤 수치의 감소에 중국산과 국산의 차이는 없었음. CE 및 FC/CE (%)는 모든 군에서 유의적인 차이는 없었음.

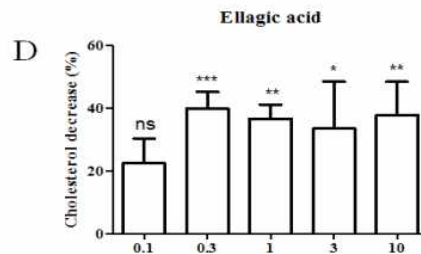
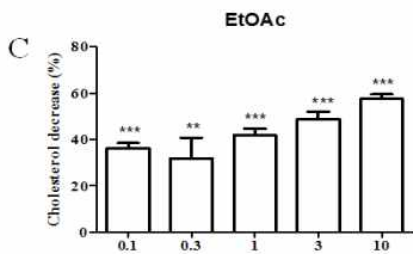
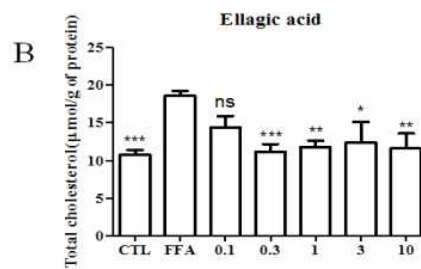
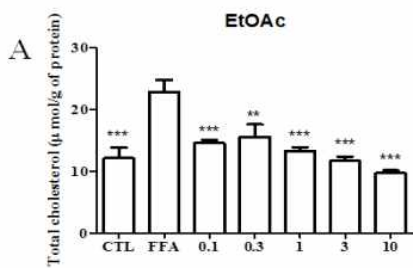


- Hep G2 세포에 FFA를 처리하여 콜레스테롤 형성을 유도한 후, 미숙과 복분자 추출물, 분획물 및 ellagic acid를 처리하였을 때 콜레스테롤에 미치는 영향을 확인함. 그 결과, TC는 FFA 처리에 의하여 유의적인 수준으로 증가하였으며, 이는 미숙과복분자 추출물에 의하여 감소하는 것을 확인함. 중국산, 국산 모두 유의적인 수준으로 감소하였으며, 미숙과복분자추출물의 분획물을 처리하였을 때 또한 EtOAc층의 분획물이 가장 뛰어난 콜레스테롤 수치를 감소시킴.





- 미숙과 복분자 EtOAc 분획물을 농도별로 처리하였을 때, 농도의존적으로 세포내 콜레스테롤이 감소하는 것을 확인함. 또한 ellagic acid를 농도별로 처리하였을 때, FFA 단독처리 군에 비해 유의적으로 콜레스테롤 함량이 감소하는 것을 확인함.



### ③ *in vivo* 평가 기술

#### (1) 동물실험 설계

- 실험동물은 6주령 정도(150~190g)의 Wistar rat을 구입하여 6일동안 순화 후 이상이 없는 개체를 선별하여 실험을 진행하였으며, 모든 동물은 온도( $22 \pm 2$  °C), 상대습도( $50 \pm 5\%$ ), 환기횟수(10~15 회/시간), 조명주기(lights on from 8:00 AM~8:00 PM), 조도(150~300 Lux)의 환경으로 설정된 동물사육실에서 사육함.
- 일반 사료는 AIN-93G를, 고콜레스테롤 함유 사료는 Match Paigen's Atherogenic Rodent Diet를 제공함. 조성은 다음과 같음.

<고 콜레스테롤 함유 사료 조성>

Ingredients	AIN-93G	Match Paigen's Atherogenic Rodent Diet
Casein, 30 mesh	200	75
L-Cystein	3	
Soy protein	0	130
DL-Methionine	0	2
Corn starch	397	275
Maltodextrin 10	132	150
Sucrose	100	30
Cellulose, BW200	50	90
Soy bean oil	70	50
t-Butylhydroquinone	0.014	
Cocoa butter	0	75
Coconus oil 76	0	35
Mineral mix S10001	35	35
Calcium carbonate	0	5.5
Sodium chloride	0	8
Potassium citrate	0	10
Vitamin mix V10001	10	10
Choline bitartrate	2.5	2
Cholesterol, USP	0	12.5
Sodium cholic acid	0	5
FD&C red dye #40	0	0.1
Total	1,000	1,000.1

- 실험군은 총 8군(n=7~8)으로, 일반사료를 제공한 NC, 고콜레스테롤 함유 사료만 제공한 HCD, 고콜레스테롤 + 미숙과복분자5%주정추출물 50, 100, 150 mg/kg (uRO50, uRO100, uRO150), 고콜레스테롤 + ellagic acid 2, 4 mg/kg (EA2, EA4) 및 고콜레스테롤 + simvastatin 4 mg/kg (SV)군으로 구분하였으며, 물과 사료는 임의로 제공하였으며, 시료는 1일 1회 경구투여함.

<실험 군 분리>

Group	number	Diet composition
normal control (NC)	7	normal diet + saline.
high cholesterol diet (HCD)	7	high cholesterol diet + saline
5-uRo 50	7	high cholesterol diet + 5-uRo 50 mg/kg B.W.
5-uRo 100	7	high cholesterol diet + 5-uRo 100 mg/kg B.W.
5-uRo 150	7	high cholesterol diet + 5-uRo 150 mg/kg B.W.
ellagic acid (EA 2)	7	high cholesterol diet + ellagic acid 2 mg/kg B.W.
ellagic acid (EA 4)	7	high cholesterol diet + ellagic acid 4 mg/kg B.W.
simvastatin (SV 4)	7	high cholesterol diet + simvastatin 4 mg/kg B.W.

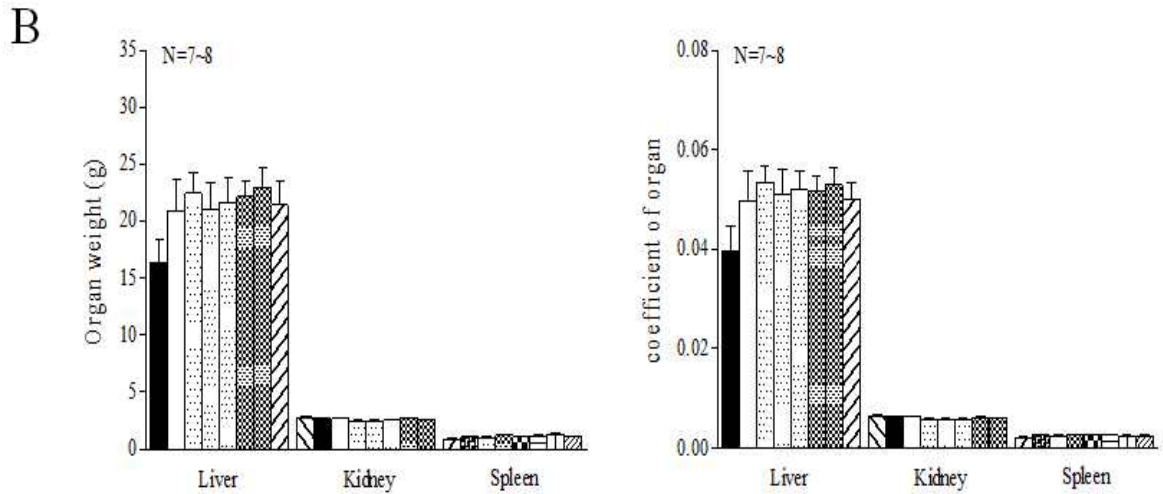
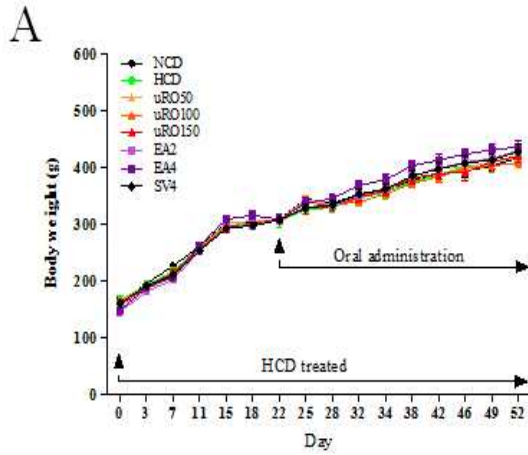
- 몸무게는 일주일에 2번씩 측정하였으며, 실험 종료 후 다음 인자들을 측정함.

1. physiological analysis : body weight (g), organ weight (liver, kidney, spleen),
2. biochemical analysis : Liver tissue (total cholesterol, free cholesterol, cholesteryl ester), Blood (total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL/VLDL-cholesterol, Triglyceride, ALT, AST, AI1, AI2, CRI, MDA, Protein carbonyl), Enzyme activity (HMGCR, CETP, LCAT),
3. RT-PCR (HMGCR, SREBP2),
4. Western blot (phospho-AMPK/AMPK, pHMGCR/HMGCR, m/pSREBP2, INSIC1, HMGCR, ACAT2)

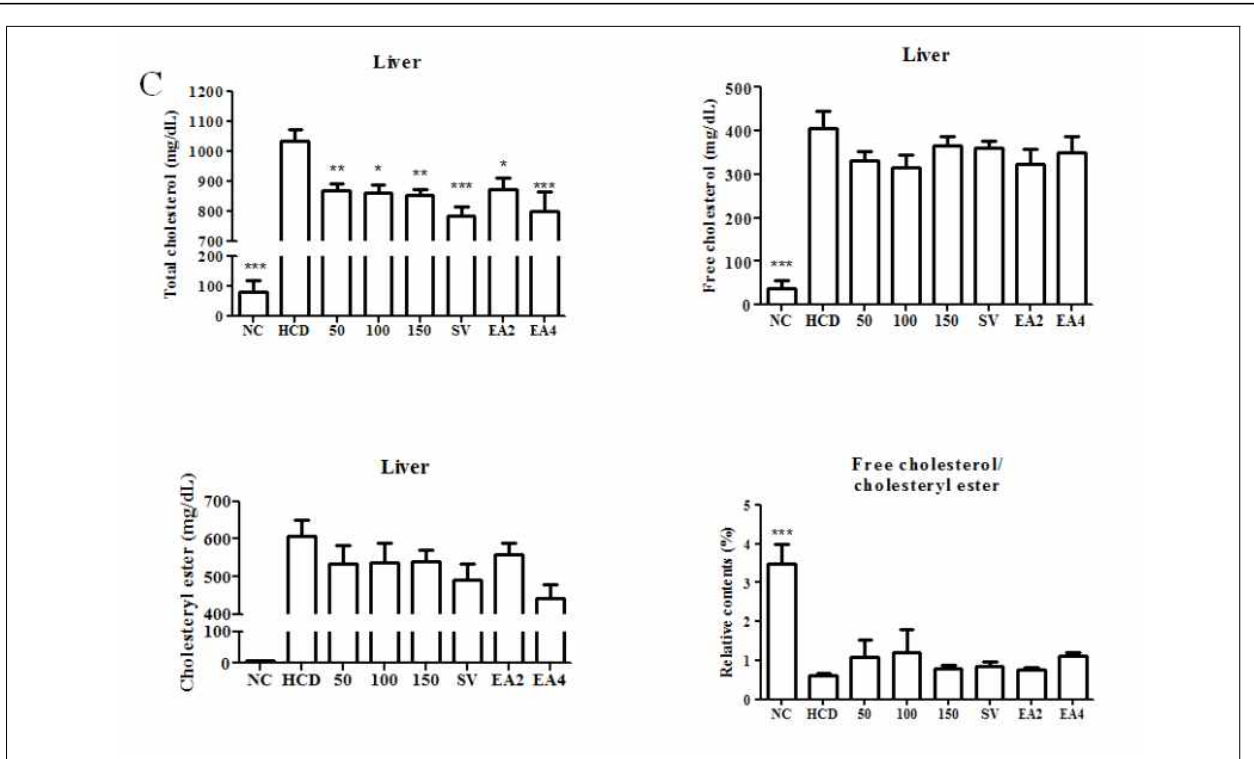
(2) 생리학적 분석

- 일반사료 및 고콜레스테롤 함유 사료를 약 3주간 제공한 후 추출물 등을 약 30일간 경구투여한 후, 실험을 종료하고 필요한 조직들을 채취하여 분석함. 일주일에 2번씩 측정한 몸무게 분석결과, 사료 투여 및 시료 투여에 의한 몸무게의 유의적인 차이는 관찰되지 않음. 간, 신장, 비장을 채취하여 무게 및 coefficient를 비교한 결과 일반사료군의 간무게가 콜레스테롤군 보다 약간 적게 나가는 경향을 보이나, 군간 유의적 차이는 발견되지 않음.





- 간조직의 TC, FC, CE를 측정된 결과, NC에 비하여 고콜레스테롤사료투여군의 수치들이 전반적으로 높아졌으며, uRO, EA, SV 모두 HCD군에 비하여 유의적으로 감소하는 경향을 보임. FC, CE는 HCD군과 추출물 투여군에서 유의적이지는 않으나, 감소하는 경향을 확인함.



(3) 생화학적 분석

- 혈액을 채취하여 혈장을 분리한 후, TC, HDL-cholesterol, LDL/VLDL-cholesterol, TG, ALT, AST를 측정함. 그 결과, HCD 군은 NC군에 비하여 TG, LDL/VLDL-c, TG, AST 값이 유의적인 수준으로 크게 증가하였으며, 미숙과복분자추출물, ellagic acid, simvastatin 투여에 의하여 증가된 수치가 감소하는 경향을 보임. AI<sub>1</sub> (atherogenic index)은 (TC - HDL-C)/HDL-C, AI<sub>2</sub>는 LDL-C/HDL-C, CRI(coronary risk index)는 TC/HDL-C로, 이 모든 수치 또한 고콜레스테롤 사료에 의해 증가하였으며, 추출물 등에 의하여 유의적인 수준으로 감소하는 것을 확인함.

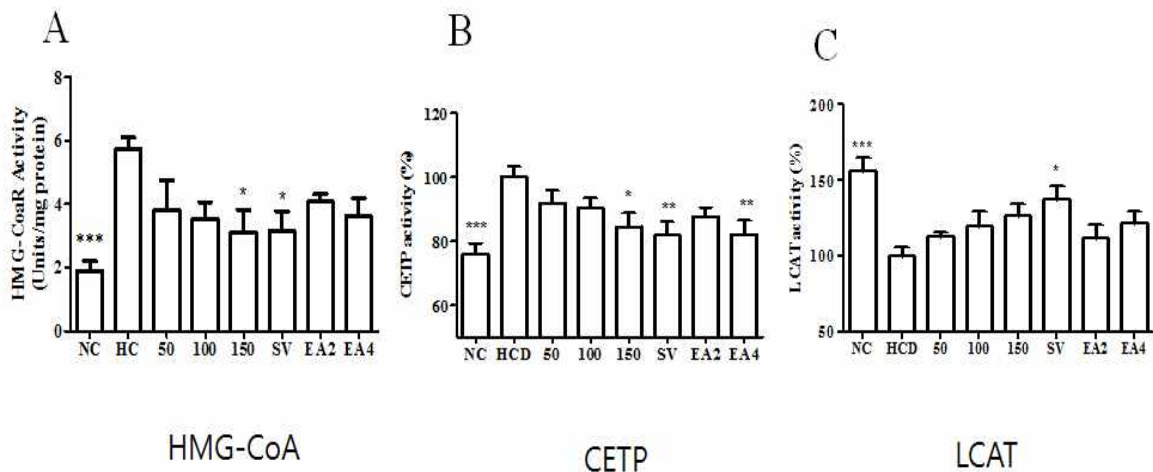
Treatment Group	Levels (mg/dl)						AI <sub>1</sub>	AI <sub>2</sub>	CRI	ApoA1	ApoB
	TC	HDL-C	LDL/VLDL-C	TG	ALT	AST					
NC	82.68±9.36	29.02±0.90	13.57±2.54	<b>131.8±15.10</b>	23.00±2.00	65.50±7.51	1.80±0.21	0.47±0.08	2.80±0.21	±	±
HC	158.8±8.39***	16.57±0.57***	78.00±4.03***	<b>107.5±7.51***</b>	40.50±3.43***	110.50±12.87***	8.90±0.76***	4.85±0.36***	9.90±0.76***	±	±
u50	109.5±5.56**	24.39±1.82**	56.50±1.73**	48.60±4.76**	28.25±1.32*	63.20±3.96**	3.59±0.36**	2.31±0.19**	4.58±0.36**	±	±
u100	112.6±4.38**	25.34±2.26**	60.75±2.49**	37.33±4.67**	27.67±3.18*	62.00±5.03**	3.40±0.30**	2.45±0.22**	4.39±0.30**	±	±
u150	93.05±7.41**	26.78±1.22**	50.87±1.73**	55.33±5.98**	26.20±2.71**	50.50±2.63**	2.36±0.24**	1.90±0.14**	3.36±0.24**	±	±
SV	144.5±13.61	24.65±2.48	68.91±2.51	47.00±4.21**	27.33±1.56**	61.83±3.87#	5.39±0.54**	2.86±0.30**	6.39±0.54**	±	±
EA2	98.19±8.79**	20.66±2.23*	66.96±2.50*	49.00±5.49**	21.20±1.07**	64.75±7.19**	3.66±0.50**	3.15±0.28**	4.66±0.50**	±	±
EA4	132.2±6.16	25.85±1.30**	66.61±1.36*	53.67±5.57**	26.20±2.92**	55.75±6.59**	4.21±0.23**	2.58±0.10**	5.21±0.23**	±	±

- 간조직에 buffer를 넣고 파쇄하여, 상층액을 취하여 실험에 이용함. 항산화 효소로 TAOC, SOD, GSH-Px, CAT, MDA, Protein carbonyl를 측정하였음. 그 결과, HCD 군에서 감소한 TAOC, GSH-Px, CAT의 수치가 uRO, EA, SV에 의하여 회복하는 것을 확인하였으며, HCD군에서 증가한 MCA, Protein carbonyl의 수치는 감소하면서 NC군과 유사한 수준에 도달하는 것을 확인함.

<항산화 인자 측정>

Group	TAOC (U/mg protein)	SOD (% inhibition rate)	GSH-Px (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)	MDA (nmol/mg protein)	Protein Carbonyl (nmol/mg protein)
NC	2.42±0.06***	132.6±3.39	23.96±5.48	69.71±5.99*	0.76±0.24***	0.81±0.13***
HCD	1.57±0.09	90.32±5.45	10.57±0.97	24.86±4.91	2.96±0.50	1.39±0.11
u50	2.02±0.09	89.95±14.55	19.78±12.41	36.83±6.51	1.73±0.46*	1.31±0.06
u100	2.04±0.11*	81.76±15.62	22.04±8.59	45.67±5.73	1.27±0.29**	1.23±0.6
u150	2.13±0.15*	132.3±15.42	25.18±9.69	51.26±9.58	1.60±2.92*	0.94±0.05**
SV	2.19±0.08**	94.21±6.72	32.80±13.39	59.28±11.65	1.11±0.16**	0.85±0.07***
EA2	2.08±0.08*	104.3±13.90	9.29±1.45	48.22±6.34	0.68±0.06***	1.11±0.11
EA4	2.42±0.23***	104.0±10.72	9.86±1.69	55.55±16.69	0.73±0.11***	1.0±0.12*

- 간조직 내 HMG-CoA reductase, CETP, LCAT의 활성을 측정한 결과, HMG-CoAR의 활성은 NC에 비해 HCD의 수치가 크게 증가하였으며, 시료 투여군에서 비교적 유의적인 수준으로 reductase의 활성이 저해됨을 확인함. 특히 uRO150, SV 투여군에서 유의적인 수준의 감소가 확인됨. CETP(cholesterylester transfer protein) 또한 유사한 경향을 보였으며, uRO150, SV, EA4 군에서 유의적인 감소가 확인됨. LCAT (lecithin cholesterol-acyltransferase)의 활성은 HCD에서 감소하였으며, 미숙과복분자추출물의 농도의존적 증가 경향을 보임. SV에서는 유의적인 수준으로 회복되는 것을 관찰함.

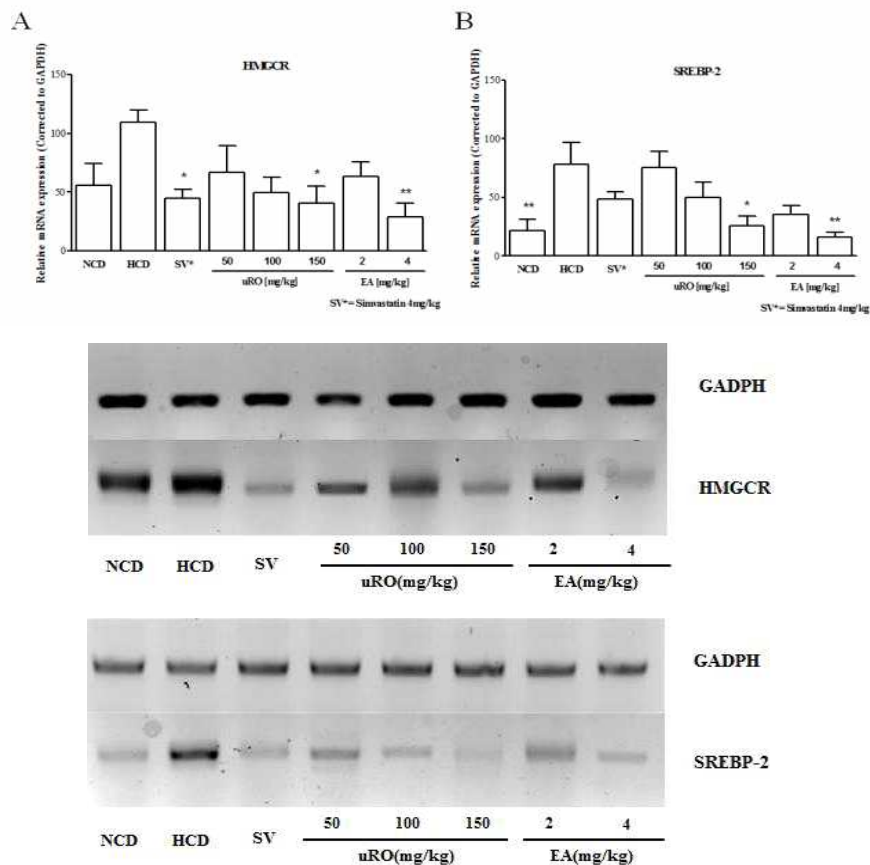


(4) RT-PCR

- 간조직을 파쇄하여 easy-BLUE™ Total RNA Extraction kit 의 protocol 방법대로 total RNA를 분리한 후, cDNA를 제조하여 HMG-CoA reductase와 SREBP-2 의 mRNA 발현을 확인함.

- HMG-CoA reductase의 정방향 프라이머 (forward primer; 5'-AAGGGGCGTGCAAAGACAATC-3') 및 역방향 프라이머 (reverse primer; 5'-ACTATGGTTCTTTCGGTGCCGTGT-3'), SREBP-2의 정방향 프라이머 (forward primer; 5'-ATCCGCCCACACTCACGCTCCTC-3') 및 역방향 프라이머 (reverse primer; 5'-CAGTGCGAGGGATGCGGCC-3')를 사용함.

- cDNA 합성을 위하여 바이오니아회사의 RT PreMix를 사용함. RT PreMix에 total RNA 1.0 µg과 oligodT18 및 DEPC-DW를 넣은 다음 42°C, 60분 및 94°C, 5분 반응시켜 cDNA를 합성, cDNA 가 포함된 RT 혼합액 5 µl를 바이오니아회사의 PCR PreMix 에 넣고 정방향 프라이머와 역방향 프라이머를 넣어 PCR을 수행함(95°C에서 30초, 59°C에서 30초, 72°C에서 1분을 35번 반복). 유전자의 발현상의 차이는 1.5% agarose gel에 전기 영동하여 확인함. HMG-CoAR과 SREBP-2의 mRNA 발현을 분석 결과는 다음과 같음.



- 간조직으로 HMG-CoAR, SREBP-2의 mRNA확인 결과, HCD에서 증가한 수치가 미숙과복분자추출물, ellagic acid를 투여한 실험군에서 농도의존적으로 감소하는 것을 확인함. 또한 SREBP-2의 발현 또한 유사한 경향을 보임. 이를 통해, 미숙과복분자추출물의 콜레스테롤 개선에 도움을 주는 것을 확인함.

#### 4 특허 출원

- 특허 : 출원 3건

<p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p style="text-align: center;">관인생략</p> <p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p>출원일자 2018.09.10          특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)          출원번호 10-2018-0107815 (접수번호 1-1-2018-0897355-1)          출원인명칭 (주)비엔텍(1-2016-069509-7)          대리인성명 특허법인 유아이티(9-2008-100141-2)          발명자성명 김선오 김진석 나주연 박소이 이기훈 윤의선          발명의명칭 신소재로 보호할성을 갖는 황철나노 주출물을 함유성분으로 함유하는 노신생물용 제형 및 제조방법</p> <p style="text-align: center;">특 허 청 장</p> <p style="text-align: center;">&lt;&lt; 안내 &gt;&gt;</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.</p> <p>2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉한 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.          ※ 납부자번호 : 003(기관코드) + 접수번호</p> <p>3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고려번호 정보변경(명칭), 출원신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.          ※ 특허청(patent.go.kr) 접속 &gt; 민원서비스포털 &gt; 특허법 시행규칙 별지 제3호 서식</p> <p>4. 특허(실용신안등록)출원인 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의결서 제출기간 이내에 출원서에 최종용 첨부인 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.</p> <p>5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.          ※ 제도 안내 : <a href="http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드">http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드</a>          ※ 우선권 인정기간 : 특허 출원일로부터 12개월, 상표 출원일로부터 6개월 이내          ※ 외국출원신청서류 제출할 기종은 우리나라에 우선권주장출원서, 선출원인 외국계청장이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허청(USPTO)에 [전자특허청(PTO/SB09)]을 제출하거나 우리나라에 우선권 주장서류를 제출하여야 합니다.</p> <p>6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.          ※ 특허출원 10-2018-000000, 상표특허출원 40-2018-000000</p> <p>7. 중점연구 지원수령과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 공개하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법</p> </div> <p style="text-align: center;">http://www.patent.go.kr/appoint/receive/online/applicant/Act.a.s 2018-09-13</p>	<p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p style="text-align: center;">관인생략</p> <p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p>출원일자 2017.02.24          특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)          출원번호 10-2017-0024847 (접수번호 1-1-2017-0193694-15)          출원인명칭 (주)비엔텍(1-2016-069509-7)          대리인성명 특허법인 유아이티(9-2008-100141-2)          발명자성명 김선오          발명의명칭 복원자 미숙과 주출물을 유출성분으로 함유하는 유산 촉매 및 이를 이용한 조성물</p> <p style="text-align: center;">특 허 청 장</p> <p style="text-align: center;">&lt;&lt; 안내 &gt;&gt;</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.</p> <p>2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉한 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.          ※ 납부자번호 : 003(기관코드) + 접수번호</p> <p>3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고려번호 정보변경(명칭), 출원신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.          ※ 특허청(patent.go.kr) 접속 &gt; 민원서비스포털 &gt; 특허법 시행규칙 별지 제3호 서식</p> <p>4. 특허(실용신안등록)출원인 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의결서 제출기간 이내에 출원서에 최종용 첨부인 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.</p> <p>5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.          ※ 제도 안내 : <a href="http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드">http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드</a>          ※ 우선권 인정기간 : 특허 출원일로부터 12개월, 상표 출원일로부터 6개월 이내          ※ 외국출원신청서류 제출할 기종은 우리나라에 우선권주장출원서, 선출원인 외국계청장이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허청(USPTO)에 [전자특허청(PTO/SB09)]을 제출하거나 우리나라에 우선권 주장서류를 제출하여야 합니다.</p> <p>6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.          ※ 특허출원 10-2018-000000, 상표특허출원 40-2018-000000</p> <p>7. 중점연구 지원수령과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 공개하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법</p> </div> <p style="text-align: center;">http://www.patent.go.kr/appoint/receive/online/applicant/Act.a.s 2017-02-24</p>
<p>특허출원 1. 10-2018-0107815</p>	<p>특허출원 2. 10-2017-0024847</p>

<p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p style="text-align: center;">관인생략</p> <p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p>출원일자 2017.08.29          특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)          출원번호 10-2017-0109417 (접수번호 1-1-2017-0836336-45)          출원인명칭 (주)비엔텍(1-2016-069509-7)          대리인성명 특허법인 유아이티(9-2008-100141-2)          발명자성명 김선오 김진석 나주연 이기훈 정희선 박소이          발명의명칭 L-아미노기린 및 기타 황양이 증가된 황철나노 주출물의 제조방법</p> <p style="text-align: center;">특 허 청 장</p> <p style="text-align: center;">&lt;&lt; 안내 &gt;&gt;</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.</p> <p>2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉한 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.          ※ 납부자번호 : 003(기관코드) + 접수번호</p> <p>3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고려번호 정보변경(명칭), 출원신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.          ※ 특허청(patent.go.kr) 접속 &gt; 민원서비스포털 &gt; 특허법 시행규칙 별지 제3호 서식</p> <p>4. 특허(실용신안등록)출원인 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의결서 제출기간 이내에 출원서에 최종용 첨부인 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.</p> <p>5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.          ※ 제도 안내 : <a href="http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드">http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드</a>          ※ 우선권 인정기간 : 특허 출원일로부터 12개월, 상표 출원일로부터 6개월 이내          ※ 외국출원신청서류 제출할 기종은 우리나라에 우선권주장출원서, 선출원인 외국계청장이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허청(USPTO)에 [전자특허청(PTO/SB09)]을 제출하거나 우리나라에 우선권 주장서류를 제출하여야 합니다.</p> <p>6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.          ※ 특허출원 10-2018-000000, 상표특허출원 40-2018-000000</p> <p>7. 중점연구 지원수령과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 공개하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법</p> </div> <p style="text-align: center;">http://www.patent.go.kr/appoint/receive/online/applicant/Act.a.s 2017-08-29</p> <p style="text-align: center;">특허출원 3. 10-2017-0109417</p>	<p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p style="text-align: center;">관인생략</p> <p style="text-align: center;">출원번호통지서</p> <p>출원일자 2017.08.29          특기사항 심사청구(유) 공개신청(무)          출원번호 10-2017-0109417 (접수번호 1-1-2017-0836336-45)          출원인명칭 (주)비엔텍(1-2016-069509-7)          대리인성명 특허법인 유아이티(9-2008-100141-2)          발명자성명 김선오 김진석 나주연 이기훈 정희선 박소이          발명의명칭 L-아미노기린 및 기타 황양이 증가된 황철나노 주출물의 제조방법</p> <p style="text-align: center;">특 허 청 장</p> <p style="text-align: center;">&lt;&lt; 안내 &gt;&gt;</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 귀하의 출원은 위와 같이 정상적으로 접수되었으며, 이후의 심사 진행상황은 출원번호를 통해 확인하실 수 있습니다.</p> <p>2. 출원에 따른 수수료는 접수일로부터 다음날까지 동봉한 납입영수증에 성명, 납부자번호 등을 기재하여 가까운 우체국 또는 은행에 납부하여야 합니다.          ※ 납부자번호 : 003(기관코드) + 접수번호</p> <p>3. 귀하의 주소, 연락처 등의 변경사항이 있을 경우, 즉시 [특허고려번호 정보변경(명칭), 출원신고서]를 제출하여야 출원 이후의 각종 통지서를 정상적으로 받을 수 있습니다.          ※ 특허청(patent.go.kr) 접속 &gt; 민원서비스포털 &gt; 특허법 시행규칙 별지 제3호 서식</p> <p>4. 특허(실용신안등록)출원인 명세서 또는 도면의 보정이 필요한 경우, 등록결정 이전 또는 의결서 제출기간 이내에 출원서에 최종용 첨부인 명세서 또는 도면에 기재된 사항의 범위 안에서 보정할 수 있습니다.</p> <p>5. 외국으로 출원하고자 하는 경우 PCT 제도(특허·실용신안)나 마드리드 제도(상표)를 이용할 수 있습니다. 국내출원일을 외국에서 인정받고자 하는 경우에는 국내출원일로부터 일정한 기간 내에 외국에 출원하여야 우선권을 인정받을 수 있습니다.          ※ 제도 안내 : <a href="http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드">http://www.kipo.go.kr/특허담당/PCT/마드리드</a>          ※ 우선권 인정기간 : 특허 출원일로부터 12개월, 상표 출원일로부터 6개월 이내          ※ 외국출원신청서류 제출할 기종은 우리나라에 우선권주장출원서, 선출원인 외국계청장이면, 우선일로부터 16개월 이내에 미국특허청(USPTO)에 [전자특허청(PTO/SB09)]을 제출하거나 우리나라에 우선권 주장서류를 제출하여야 합니다.</p> <p>6. 본 출원사실을 외부에 표시하고자 하는 경우에는 아래와 같이 하여야 하며, 이를 위반할 경우 관련법령에 따라 처벌을 받을 수 있습니다.          ※ 특허출원 10-2018-000000, 상표특허출원 40-2018-000000</p> <p>7. 중점연구 지원수령과정에서 개발한 발명을 사용자(기업)가 명확하게 공개하지 않은 경우, 특허법 제62조에 따라 심사단계에서 특허거절결정되거나 특허법</p> </div> <p style="text-align: center;">http://www.patent.go.kr/appoint/receive/online/applicant/Act.a.s 2017-08-29</p>
---	--



수 논문 및 학술발표

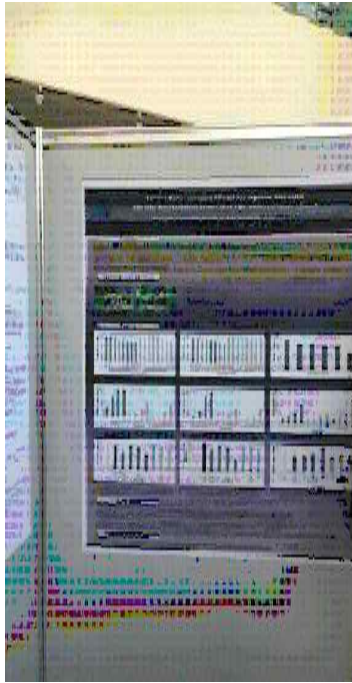
(1) 논문 : 4건 게재 (SCI 1건 / 비SCI 3건)

 <p>MDPI</p> <p>Communication</p> <h3>Optimization of the Extraction Conditions and Biological Evaluation of <i>Dendropanax moribifera</i> H. Lev as an Anti-Hyperuricemic Source</h3> <p>Seung-Sik Cho <sup>1</sup>, Seung-Hui Song <sup>1</sup>, Chul-Yung Choi <sup>2</sup>, Kyung Mok Park <sup>3</sup>, Jung-Hyun Shim <sup>1</sup> and Dae-Hun Park <sup>1,*</sup></p> <p><sup>1</sup> Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Mokpo National University, Muam, Jeonnam 58554, Korea; secho@mkpu.ac.kr (S.-S.C.), tsdgm79@naver.com (S.-H.S.); <sup>2</sup> Jeonnam Institute of Natural Resources Research, Janghwang-gun, Jeonnam 57922, Korea; chloctm@hanmail.net; <sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Engineering, Dongguk University, Naju, Jeonnam 56245, Korea; parkhdm@daum.ac.kr; <sup>4</sup> Department of Nursing, Dongguk University, Naju, Jeonnam 56245, Korea</p> <p>*Correspondence: s1004@hanmail.net (D.-H.P.); tsdgm79@naver.com (D.-H.P.); Tel.: +82-61-480-4404 (D.-H.S.); +82-61-490-3587 (D.-H.P.)</p> <p>Academic Editor: In-Soo Yoon and Hyun-Young Cho Received: 1 November 2019; Accepted: 13 December 2019; Published: 14 December 2019</p> <p><b>Abstract:</b> <i>Dendropanax moribifera</i> H. Lev is a medicinal plant native to South Korea, East Asia, and South America. Among some 75 species, one species grows in Korea. In previous studies, D. moribifera extracts with anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-complementary and anti-cancer activities were reported. The present study aims to investigate optimization of extraction and evaluation of anti-hyperuricemic effects of <i>D. moribifera</i> leaf and the phytochemical contained therein. Ethanol and hexane extract were found to display the best xanthine oxidase inhibition among six types of solvent and water extract. The antioxidant effect of the ethanol extract was superior to that of the hexane extract. The DPPH radical scavenging effect of the ethanol and hexane extracts were <math>81.52 \pm 1.57\%</math> and <math>2.67 \pm 0.16</math>. The reducing power of the ethanol and hexane extracts were <math>9.71 \pm 0.15</math> and <math>0.89 \pm 0.01</math> mg Fe equivalent of gallic acid. Total phenolic of the ethanol and hexane extracts were <math>6.59 \pm 0.14</math> and <math>0.65 \pm 0.03</math> mg/g equivalent of gallic acid. In addition, we compared the two marker compounds from <i>D. moribifera</i>, chlorogenic acid and rutin, which were determined in the ethanol extract at <math>0.80 \pm 0.03\%</math> and <math>0.52 \pm 0.01\%</math>, respectively. We found that the ethanol extracts showed better xanthine oxidase inhibition than hexane extracts. Especially, ethanol extracts showed higher antioxidant activity than hexane extracts. Based on these results, we selected the ethanol extract as an effective xanthine oxidase inhibitor and confirmed whether ethanol extracts showed xanthine oxidase inhibition in animal experiments. The <i>in vivo</i> mouse study demonstrated that ethanol extract of <i>D. moribifera</i> leaf at the dose of 300 mg/kg could inhibit blood/hepatic xanthine oxidase activity and this result shows that the xanthine oxidase inhibitory activity <i>in vivo</i> is reproduced in <i>in vitro</i>. The present study showed that ethanol extract was optimal xanthine oxidase inhibitor which can be applied to prevent diseases related to hyperuricemia.</p>	 <p>J. Clin. Med. 2019, 8, 2673</p> <p>DOI: 10.3390/jcm8112673</p> <h3>원위에서 항심나투 염수 추출물을 포함한 혼합물의 혈중 알코올 농도와 숙취 해소 효과</h3> <p>나주연<sup>1</sup>, 김은<sup>2</sup>, 박순아<sup>1</sup>, 이기훈<sup>1</sup>, 정현선<sup>1</sup>, 김연식<sup>1</sup>, 김용재<sup>1</sup>, 김진오<sup>1*</sup></p> <p><sup>1</sup>한국식품연구원, <sup>2</sup>한국과학기술연구원</p> <h4>Eliminatory Effect of Mixture including Hot Water Extract of <i>Dendropanax moribifera</i> Lev. on Alcohol-induced Blood Alcohol Concentration and Hangover in Rat</h4> <p>Ja-ryun Na<sup>1</sup>, Eun Kim<sup>2</sup>, So-yeon Park<sup>1</sup>, Ki-hoon Lee<sup>1</sup>, Eui-soon Jeong<sup>1</sup>, Insook Kim<sup>1</sup>, Youngjae Kim<sup>1</sup>, and Sungh Kim<sup>1*</sup></p> <p><sup>1</sup>KBiotech Co., Ltd., R&amp;D Center, Gwangju 61079, Korea; <sup>2</sup>KBiotech R&amp;D, Research Institute, Ajeou University, Gyeongsang, Korea</p> <p><b>ABSTRACT:</b> This study was performed to investigate the ameliorating effect of a herbaceous beverage mixture (SB) that contains <i>Dendropanax moribifera</i> Lev. and several medicinal plant extracts, on hepatoprotection and alcohol-metabolizing enzymes in alcohol-induced hangover in both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> models. In human hepatoma cell line, HepG2, 300 μM of ethanol-induced hepatotoxicity was significantly improved by pretreatment of SB by dose-dependent manner. In the <i>in vivo</i> study, administration of alcohol to the rat led to the concentration of blood alcohol and hepatic alcohol-dehydrogenase (ADH). Blood alcohol and ADH levels in SB-treated rats significantly decreased at 0.5 h and 1 h after acute ethanol administration (40%, 4.5 g/kg body weight) as compared to alcohol-treated rats. Hepatic alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity were significantly higher in SB-treated rats than in alcohol-treated rats. SB1 supplementation reduced formation of malondialdehyde (MDA) and inhibited reduction of hepatic superoxide dismutase (SOD), hepatic glutathione (GSH), glutathione-S-transferase (GST), glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPx) levels, compared with rat administered alcohol. Plasma urea, creatinine (Cr), serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) levels showed no significant difference in all experimental groups compared with the control group. These results suggest that SB1 exhibit hepatoprotective properties by enhancing ADH, ALDH activity and stimulating the antioxidant defense system in alcohol-induced hangover.</p> <p><b>Keywords:</b> <i>Dendropanax moribifera</i> Lev.; Alcohol; Hangover; Alcohol dehydrogenase (ADH); Aldehyde dehydrogenase (ALDH)</p>
<h3>논문 1. molecules</h3>  <p>MDPI</p> <p>Article</p> <h3>Comparison of ellagic acid contents in Korean and Chinese cultivated species of urtice black raspberries</h3> <p>Ki Hoon Lee, Sungh Kim*</p> <p>KBiotech Co., Ltd., R&amp;D Center, Gwangju 61200, Korea</p> <h4>한국 및 중국 재배종 미숙과 복분자의 엘라기산 함량의 비교</h4> <p>이기훈 · 김은*</p> <p>한국식품연구원</p> <p><b>Abstract:</b> The goal of this study was to investigate the extent of ellagic acid in Korean and Chinese black raspberries according to harvest time and extraction solvent. This study was also performed to establish a simple and reliable high-performance liquid chromatography–ultraviolet (HPLC/UV) analytical method for the determination of ellagic acid for quality control and to establish baseline data of extracts of <i>Rubus occidentalis</i> (RO) and <i>Rubus chinensis</i> (RC) from healthy functional food ingredients. RO and RC were each extracted with 60%, 80%, and 90% ethanol. Among the extracts of these two raspberries, the 80% ethanol extract of RO and RC showed the highest contents of ellagic acid, 16.56 and 17.27 mg/g, respectively. The specificity was verified with retention time and photo-diode array (PDA) spectrum by analysis of ellagic acid using HPLC and comparison with a standard compound. Ellagic acid was validated for its limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ), precision, and accuracy. It showed a high linearity in the calibration curve, with a coefficient of determination (<math>R^2</math>) of 0.9999, and the LOD and LOQ values were 0.25 and 0.77 μg/mL, respectively. The results showed that <i>R. occidentalis</i> and <i>R. chinensis</i> can be used simultaneously as healthy functional ingredients and natural medicines.</p> <p><b>Key words:</b> urtice black raspberry; ellagic acid; HPLC; validation; functional food</p>	<h3>논문 2. 동의생리병리학회지</h3>  <p>J. Physiol. &amp; Pathol. Korean Med. 2019;79(4):266-276</p> <h3>3T3-L1 지방전구세포와 고지방 식이로 유도된 비만 HIR-1 마우스 피부에 도포한 한약 추출 복합물의 항비만 효과 및 안전성 평가</h3> <p>정현선<sup>1</sup>, 박순아<sup>1</sup>, 이기훈<sup>1</sup>, 나주연<sup>1</sup>, 김연식<sup>1</sup>, 박용재<sup>1</sup>, 김진오<sup>1*</sup></p> <p><sup>1</sup>한국식품연구원, <sup>2</sup>한국과학기술연구원</p> <h4>Anti-obesity Effects and Safety of the Mixture of Herbal Extracts in 3T3-L1 Cells and HIR-1 Mice Fed a High Fat Diet</h4> <p>Jun Seon Jeong<sup>1</sup>, So Yeon Park<sup>1</sup>, Ki Hoon Lee<sup>1</sup>, Ja Ryun Na<sup>1</sup>, Eun Kim<sup>2</sup>, Insook Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>1*</sup></p> <p><sup>1</sup> R&amp;D Center, KBiotech Co., Ltd., <sup>2</sup> R&amp;D Center, KBiotech Co., Ltd.</p> <p><b>Abstract:</b> The aim of this study was to investigate whether a novel formulation of a herbal extracts has an inhibitory effect on obesity. To determine its anti-obesity effects, we performed anti-obesity-related experiments <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>. Thus, our present study was carried out to evaluate the anti-obesity effect of herbal extracts using a high fat diet (HFD)-induced obese mouse model and 3T3-L1 adipose cells. The effects of each herbal extracts on lipid accumulation in 3T3-L1 cells were examined using Oil Red O staining. Results showed that treatment with each herbal extracts of 10-100 μg/ml had no effect on cell morphology and viability. Without evidence of toxicity, herbal extract treatment decreased lipid accumulation compared with the untreated adipocytes as shown by the lower absorbance of Oil Red O stain. Furthermore, compared with control-differentiated mature adipocytes, each herbal extracts significantly inhibited lipid accumulation in mature 3T3-L1 adipocytes. In the HFD-fed obese mice, body weight, liver weight and white adipose tissue weight were significantly reduced by mixture of herbal extracts administration to obese mice. Furthermore, we found that mixture of herbal extracts administration suppressed serum triglyceride (TG), and total cholesterol (TC) in HFD-induced obese mouse model. The mixture of herbal extracts of permeability was estimated by measuring the transmembrane electrical resistance (TER) value in pig skin. The optimized formulation of herbal extracts (SB1 formulation) showed skin permeation. However, SB1 formulation containing essential oil of an herb showed maximum skin permeation. After confirming the enhanced skin permeability <i>in vivo</i> studies were performed to assess whether skin irritation potential on the basis of a primary irritation index (PII) in rabbit skin. Reactions were scored for erythema/edema reactions at 24 h, 48 h and 72 h post-application. It was concluded that the best 1 formulation was not irritant (PII &lt; 0). The present study suggests that the best 1 formulation might be of therapeutic interest with respect to the treatment of obesity.</p>
<h3>논문 3. 한국식품유통학회지</h3>  <p>Journal of Food Preservation</p> <h3>한국 및 중국 재배종 미숙과 복분자의 엘라기산 함량의 비교</h3> <p>이기훈 · 김은*</p> <p>한국식품연구원</p>	<h3>논문 4. 동의생리병리학회지</h3>  <p>J. Physiol. &amp; Pathol. Korean Med. 2019;79(4):266-276</p> <h3>3T3-L1 지방전구세포와 고지방 식이로 유도된 비만 HIR-1 마우스 피부에 도포한 한약 추출 복합물의 항비만 효과 및 안전성 평가</h3> <p>정현선<sup>1</sup>, 박순아<sup>1</sup>, 이기훈<sup>1</sup>, 나주연<sup>1</sup>, 김연식<sup>1</sup>, 박용재<sup>1</sup>, 김진오<sup>1*</sup></p> <p><sup>1</sup>한국식품연구원, <sup>2</sup>한국과학기술연구원</p>

(2) 국제 학술대회 발표 : 7건



1. 대한화장품학회 43차 정기총회 및 춘계학술대회
  - 일시 및 장소 : 2018.05.31. / 서울과학기술대학교
  - 발표 제목 및 발표자 : Unripe *Rubus coreanus* Miquel has superior anti-aging and anti-melanogenesis effects than ripe *Rubus coreanus* Miquel. / 동신대학교 오윤서, 박경목
2. 2018 KoSFoST international symposium and annual meeting (한국식품과학회)
  - 일시 및 장소 : 2018.06.27. / 벅스코(부산)
  - 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오
3. 2018 KoSFoST international symposium and annual meeting (한국식품과학회)
  - 일시 및 장소 : 2018.06.27. / 벅스코(부산)
  - 발표 제목 및 발표자 : Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오
4. 2018년도 국제심포지엄, 정기학술대회 및 정기총회 (한국식품영양과학회)
  - 일시 및 장소 : 2018.11.01. / 벅스코(부산)
  - 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오
5. 2018년도 국제심포지엄, 정기학술대회 및 정기총회 (한국식품영양과학회)
  - 일시 및 장소 : 2018.11.01. / 벅스코(부산)
  - 발표 제목 및 발표자 : Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오
6. 제39차 한국식품저장유통학회 정기총회 및 학술대회
  - 일시 및 장소 : 2018.11.16. / 전남대(광주)
  - 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오
7. 제39차 한국식품저장유통학회 정기총회 및 학술대회
  - 일시 및 장소 : 2018.11.16. / 전남대(광주)
  - 발표 제목 및 발표자 : Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오



Taewan Kim<sup>1\*</sup>, Eulsang Yoon<sup>1</sup>, Hyeon-hwa Lee<sup>2</sup>, Seohye Lee<sup>2</sup>, Seokjin Kim<sup>2</sup>, An seok Cho<sup>3</sup>, Gi Jun Kwon<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food Science and Biotechnology, Andong National University, Korea, <sup>2</sup>MSC Co., Ltd., Korea, <sup>3</sup>Yeong Yang Red Pepper Trade Corporation, Korea

P11-140 Molecular mechanisms of the anti-obesity effect of indole derived six compounds isolated from brown alga *Sargassum thunbergii*  
 Min-Cheol Kang<sup>1\*</sup>, Bomi Ryu<sup>1</sup>, Hye-Won Yang<sup>1</sup>, Wonwoo Lee<sup>2</sup>, Hyun-Soo Kim<sup>2</sup>, You-Jin Jeon<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Marine Life Sciences, Jeju National University, Korea

P11-141 Increase of antioxidant activities of egg white protein hydrolyzate by fractionation without using toxic chemicals  
 Eun Young Park<sup>1\*</sup>, Bo Ram Jeon<sup>1</sup>, Su Ah Jo<sup>2</sup>, Soo Jin Lee<sup>2</sup>, Kee Young Han<sup>2</sup>, Bong Soo Noh<sup>2</sup>, Kenji Sato<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Korea Christian University, Korea, <sup>2</sup>Department of Food Science and Technology, Seoul Women's University, Korea, <sup>3</sup>Division of Applied Bioscience, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Japan

P11-142 Comparative anti-hypertensive effect of *Dendropanax moribifera* and hydro-*Dendropanax moribifera* extract on the expression of nitric oxide synthase expression  
 Soyi Park<sup>1\*</sup>, Kihoon Lee<sup>2</sup>, Ju-ryun Na<sup>2</sup>, Eui-Seon Jeong<sup>2</sup>, JinSeok Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., Ltd., Korea

P11-143 Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 cells  
 Ju-ryun Na<sup>1\*</sup>, Soyi Park<sup>2</sup>, Kihoon Lee<sup>2</sup>, Eui-seon Jeong<sup>2</sup>, Jin Seok Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., Ltd., Korea

P11-144 Anti-obesity effects of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice  
 Eui-seon Jeong<sup>1,2\*</sup>, Soyi Park<sup>2</sup>, Kihoon Lee<sup>2</sup>, JinSeok Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., Ltd., Korea, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering, Dongshin University, Korea

P11-145 Mechanisms underlying the anti-hypertensive effect of unripened *Rubus occidentalis* L. extract  
 Soyi Park<sup>1\*</sup>, Kihoon Lee<sup>2</sup>, Ju-ryun Na<sup>2</sup>, Eui-Seon Jeong<sup>2</sup>, JinSeok Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., Ltd., Korea

1. 대한화장품학회

2, 3. 2018 KoSfOST international symposium and annual meeting

LTD, Gwangju 63081, Republic of Korea

P09-251 Anti-obesity effects of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice  
 Eui-seon Jeong<sup>1,2\*</sup>, Soyi Park<sup>2</sup>, Ki Hoon Lee<sup>2</sup>, Ju-ryun Na<sup>2</sup>, JinSeok Kim<sup>2</sup>, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., LTD, Gwangju 63081, Republic of Korea, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering, Dongshin University, 280 Nyeon, 66026, Republic of Korea

P09-252 Hypoglycemic Effect of Antiox O19 in Mice Fed a High-Fat, High-sucrose Diet  
 Jung-A Yoo, Ji-Hye Choi, Jung-Ho Kim, Department of Smart Food and Drugs, Jike University, Gwangju 63084, Korea

P09-253 Effect of water seal and bamboo salt on gut health  
 Derya Uzun<sup>1</sup>, Seoyun Chon<sup>2</sup>, Kyung-Hye Park, Do Young Hwang, Do-Young Song, Noeunha Song<sup>3</sup>, Mollan Song<sup>3</sup>, Gwam Moon<sup>3</sup>, Sooye-Guk Kang, Kwang-Sik Han  
<sup>1</sup>Department of Food Engineering and Solar Salt Research Center, Mokpo National University, Korea  
<sup>2</sup>Enhancing Differentiation of Osteoblast and Inhibiting Differentiation of Osteoclast of Ratley Extracts  
 Mi-Je Lee<sup>1</sup>, Suk-Wan Cha<sup>1</sup>, Shin-Hye Kim, Su-Hi Son, Hyun-Ju Lee, Woo-Duck Seo, Hyun Young Kim, Hyun-Mi Han, Ji-Hye Na, Ki-Chang Jeon, Hyun-Jung Kim, Division of Crop Production, National Institute of Crop Science, Hara Development Administration, Wanju 50385, Korea  
<sup>3</sup>Antioxidant and Growth Inhibitory Activities of *Mesocricetus auratus* *erythrina* L. in C637 Human Colon Cancer Cells  
 Jea Seo<sup>1</sup>, Myung-Ju Department of Food and Nutrition, Chungbuk National University, Cheongju 36064, Korea

P09-256 The Effects of Greenish *Salvinia* Extract in Sodium Chloride-exposed Human Renal Epithelial Cells  
 Joo In Jang<sup>1</sup>, Joo-won Lee<sup>1</sup>, Hyeon An, Ji-yeon Kim, An-won Oh, Department of Food and Nutrition, Incheon University, Seoul 40631, Korea

P09-257 Isolation of *Lactobacillus* strains from *Lactobacillus* strains in high glucose induced angiogenesis in vitro and in vivo model  
 KILIN Freeman<sup>1</sup>, Hye-Won Yang, Yandi Jang, Hald Rye, Yoo-Jin Jeon, Department of Marine Life Science, Jeju National University, Jeju 630-700, Republic of Korea

P09-258 Antioxidant Activity of the Polar Fraction of *Morus alba* Root Bark and an Silybin Compound, Methylsilybin A  
 Hyeon Hui<sup>1</sup>, Seung-Gi Park<sup>1</sup>, Hyeon-Hye Kwon<sup>1</sup>, Noh Thae<sup>1</sup>, Joo-Suk Choi<sup>1</sup>, Hyun Ah Jang<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food Science and Human Nutrition, Chungbuk National University, Cheongju 36064, Korea, <sup>2</sup>Department of Food Science and Nutrition, Pukyong National University, Busan 48033, Korea

P09-259 Diphosphorylchrysoeranolol induces Ca<sup>2+</sup>-dependent glucose uptake of muscle in C57BL/6 mice and hyperglycemic subjects  
 Hye-Won Yang<sup>1</sup>, KILIN Freeman, Yoo-Pil Jeon, Yoo-Jin Jeon, Hald Rye, Department of Marine Life Science, Jeju National University, Jeju, 63021, Republic of Korea

P09-260 The Effects of Marine Algal Natural Product on Inflammatory Myopathy in *in vitro* and *in vivo* Skeletal Muscle  
 Seoyoung Kim<sup>1</sup>, Yoo-Jin Jeon, Department of Marine Life Science, Jeju National University, Jeju 63041, Korea

P09-261 The Effects of Marine Algal Polyphenols on Muscle Growth in C57BL/6 Muscle Cells through Myogenesis Pathways  
 Seoyoung Kim<sup>1</sup>, Yoo-Jin Jeon, Department of Marine Life Science, Jeju National University, Jeju 63041, Korea

P09-262 Anti-oxidative Activity of Fermented Aromas Residue with Lactic Acid Bacteria and Yeast  
 Joong-Hil Son<sup>1</sup>, Hye-Jeong Park, Hyun-Young Shin, Jung-Hyun Hwang, Kwang-Won Yu  
<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Korea National University of Transportation, Chungbuk 27908, Korea

P09-263 Physiological Action of Polysaccharide from Dried of Red Ginseng Cold-Water Extract  
 Hye-Jeong Park<sup>1</sup>, Jung-Hil Son<sup>1</sup>, Kihoon Kim<sup>1</sup>, Hyeon-Joo Seol<sup>1</sup>, Kwang-Won Yu<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food and Nutrition, Korea National University of Transportation, Chungbuk 27908, Myong Kim University Skin Biotechnology Center, Gwangju 61026, <sup>2</sup>Department of Biochemistry and Biomedical Science, Korea University, Seoul 02841, Korea

P09-264 Diversity of *Halophilic* Archaea in Solar Sea Salts aged with Different Storage Methods and Periods

P09-258 Target guided isolation of potential tyrosinase inhibitors from *Othobothium puberulum* (Grev.) J.W. Grimes by chromatographic, high-speed colorimetric and spectroscopic HPLC  
 Gwangil Cho<sup>1</sup>, Hyun-Young Kim<sup>2</sup>, Seon-Goo Kang<sup>3</sup>, Jun-A<sup>1</sup>, Sooyoung Lee<sup>1</sup>, Seon-Sung Lee<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Food Science and Nutrition, Hallym University, <sup>2</sup>Institute of Korean Nutrition, Hallym University, <sup>3</sup>Center for Safety Assessment and Development of Functional Food and Drugs, Hallym University, <sup>4</sup>Institute of Natural Medicine, Hallym University, 1, Hallymdaehak-gil, Chamsil, 66026, Republic of Korea

P09-259 Oxidative desorption may be sensitive agents against ERK/Akt-dependent cancer: Evidence from *in vitro* G2CC1 Test Guidelines  
 Da-Hyun Jeong, Hye-Seok Lee<sup>1</sup>, Hyeon-Seok Oh, Ju-Hyun Hwang, Yong-Bae Kim, Food Safety Risk Assessment Division, National Institute of Food & Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety, Cheongju, Chungcheongbuk-do 36209, Korea

P09-260 Effect of FISH-ZM on Skin Moisturizing, Wrinkle Suppression, and Whitening in UVB-Irradiated HaCaT, HaC2 Cells and HBM-1 Induced Melanocytes  
 Sooyoung Park<sup>1</sup>, Mijoon Lee<sup>2</sup>, Jooeun Yoo<sup>2</sup>, Deokso Kim<sup>2</sup>, Yoo-Hyun Lee<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Research Institute of Medical Nutrition, Kyung Hee University, Seoul 04640, Korea, <sup>2</sup>Department of Food Science and Nutrition, The University of Seoul, Korea

P09-261 The effects of extracts of pepper leaves (*Capnosium annuum* L.) on transcription sequencing in *Drosophila melanogaster*  
 Soo Youn Cho<sup>1</sup>, Hyeon-Jung Kim, Hyeon-Hye Jang, Jung-Hye Kim, Jung-Sook Cho, Functional Food and Nutrition Division, National Institute of Agricultural Sciences, Rural Development Administration, Wanju, South Korea

P09-262 Analysis of Components of Fermented Coffee in Using *Bacillus* sp. by the Various Coffee Beans  
 Ju Kyung Kim<sup>1</sup>, Seung-Won Jo, Do-Yoon Jeong, Microbial Institute for Fermentation Industry, Seodang 95008, Korea

P09-263 Analysis of Components of Fermented Coffee in Using Lactic Acid Bacteria by the Various Coffee Beans  
 Ju Kyung Kim<sup>1</sup>, Seung-Won Jo, Do-Yoon Jeong, Microbial Institute for Fermentation Industry, Seodang 95008, Korea

P09-264 Anti-inflammatory Effects of Korean Propolis Extracts on RAW264 Macrophage Cells  
 Seung-Hye Kim, Soohye Wad, Soyoung Han, Se-Gun Kim, Kwang-Won Jeon, Hyeon-Hye Jang, Hyeon-Jung Moon, Hyun-A Kim, Department of Agricultural Biology, National Institute of Agricultural Science, Rural Development Administration, GDA1, Wanju 50385, Korea

P09-265 BACE2 Inhibitory Activity of Carbanonins from *Phaeoerythron rotundum* Using Biological Assays and *in Silico* Molecular Docking Simulation  
 Ju-Hyeon, Kwon-Yoon, Mira An, Department of Food Science and Nutrition and Center for Silver-Targeted Nanomaterials, Brain Korea 21 Plus Program, Graduate School, Dong-A University, Nildong-dong 863-800-gil, Saha-gu, Busan 60703, Korea

P09-266 3,6-Anhydro-L-glucosamine Increases the Production of Hydroxylic Acid via Activation of ERK, Akt and AMPK Signaling Pathway in Human Keratinocytes  
 Ju-Sun Lee<sup>1</sup>, Hana Kwon<sup>1</sup>, Young-Ju Kim<sup>1</sup>, Kwang-Hyun Kim<sup>1</sup>, Nam-Joo Kim<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>School of Food Science and Biotechnology, Kyungpook National University, Daegu 700-701, Republic of Korea

P09-267 Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells  
 Ju-ryun Na, Soyi Park, Ki Hoon Lee, Eui-seon Jeong, Jin Seok Kim, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>LTD, Gwangju 63081, Republic of Korea

P09-268 Comparative study on antioxidant activities of ellagic acid in *Rubus occidentalis* and other ellagic  
 Ki Hoon Lee, Eui-seon Jeong, Soyi Park, Ju-ryun Na, Jin Seok Kim, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>LTD, Gwangju 63081, Republic of Korea

P09-269 Comparative anti-hypertensive effect of *Dendropanax moribifera* and Hydro-*Dendropanax moribifera* extract on the expression of nitric oxide synthase expression  
 Soyi Park, Kihoon Lee, Ju-ryun Na, Eui-seon Jeong, Jin Seok Kim, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>LTD, Gwangju 63081, Republic of Korea

P09-270 Mechanisms underlying the anti-hypertensive effect of unripened *Rubus occidentalis* L. extract  
 Soyi Park, Kihoon Lee, Ju-ryun Na, Eui-seon Jeong, Jin Seok Kim, Sungh Kim<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>BS Tech Co., Ltd., Korea

4. 한국식품영양과학회

5. 한국식품영양과학회













4. 고용 창출 : 5명 (비씨엘바이오제약)

출력일자 2018.08.10 10:41

**4대 사회보험  
사업장 가입자 명부**

발급번호	00180910024076	발급일자	2018-08-10 14:40	사업장 번호(연호)	00180800430
구분	부속사업장	관리부형	간접고용	고용형태	
사업장 등록번호	001-00-00243	001-00-00243	001-00-00243	001-00-00243	
사업장 명칭	비씨엘바이오제약(주)	비씨엘바이오제약(주)	비씨엘바이오제약(주)	비씨엘바이오제약(주)	

■ 과월 내역(발급일자 별내역)

월	주	성명	국문	생년월일	입사일자	고용종료일자
1	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
2	1	이준혁	이준혁	2018.08.01	2018.08.01	2018.08.01
3	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
4	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
5	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
6	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
7	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
8	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
9	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
10	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
11	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
12	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
13	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
14	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
15	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
16	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
17	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
18	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02
19	1	이정현	이정현	2018.08.02	2018.08.02	2018.08.02

<고용 창출 증빙>

제 5 절. 연구 성과

· 국내외 논문 게재

No	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCI여부 (SCI/비SCI)	게재일	등록번호
1	Optimization of the Extraction Conditions and Biological Evaluation of <i>Dendropanax moribifera</i> H. Lev as an Anti-Hyperuricemic Source	molecules	Seung-Sik Cho	23	황칠나무의 항요산 과다혈증 소재로서의 추출조건 최적화 및 생리활성평가	MDPI	SCI	2018.1 2.14	
2	Eliminatory Effect of Mixture including Hot Water Extract of <i>Dendropanax moribifera</i> Lev. on Alcohol-induced Blood Alcohol Concentration and Hangover in Rat	J. Chitin. Chitosan	나주련	23(4)	흰쥐에서 황칠나무 열수추출물을 포함한 혼합물의 혈중 알코올 농도와 숙취 해소 효과		비SCI	2018.1 2.26	
3	Comparison of ellagic acid contents in Korean and Chinese cultivated species of unripe black raspberries	Korean J. Food Preserv.	이기훈	25(5)	한국 및 중국 재배종 미숙과 부분자의 엘라그산 함량의 비교	한국 식품유통학회	비SCI	2018.0 8.01	
4	Anti-obesity Effects and Safety of the Mixture of Herbal Extracts in 3T3-L1 Cells and HR-1 Mice Fed a High Fat Diet	J Physiol & Pathol Korean Med	정의선	32(6)	3T3-L1 지방전구세포와 고지방식이로 유도된 비만 HR-1 마우스 피부에 도포한 한약추출 복합물의 항비만 효과 및 안전성 평가	동의생리학회	비SCI	2018.1 0.29	

. 국내 및 국제학술회의 발표

No	회의명칭	발표자	발표일시	장소	국명
1	대한화장품학회 춘계학술발표대회	오운서	2018.05.31	서울과학기술 대학교	국내
2	한국식품과학회 학술대회	정의선 박소이, 이기훈 나주련 김진석, 김선오	2018.06.27	부산 벅스코	국내
3	한국식품과학회 학술대회	나주련 김선오	2018.06.27	부산 벅스코	국내
4	한국식품영양과학회 학술대회	정의선 박소이, 이기훈 나주련 김진석, 김선오	2018.11.01	부산 벅스코	국내
5	한국식품영양과학회 학술대회	나주련 김선오	2018.11.01	부산 벅스코	국내
6	제 39차 한국식품저장유통학회 학술대회	정의선 박소이, 이기훈 나주련 김진석, 김선오	2018.11.16	광주 전남대	국내
7	제 39차 한국식품저장유통학회 학술대회	나주련 김선오	2018.11.16	광주 전남대	국내
8	한국식품영양과학회	김선오	2017.11.08.	경주	국내
9	IFSCC Conference 2017	박경목	2017.10.23	서울	국내
10	한국식품영양과학회	나주련 박소이, 정의선 김진석, 김선오	2016.11.02	제주 ICC	국내
11	한국식품영양과학회	김선오	2016.11.02	제주 ICC	국내
12	한국식품영양과학회	김선오	2016.11.02	제주 ICC	국내
13	한국식품영양과학회	김선오	2016.11.02	제주 ICC	국내
14	한국식품영양과학회	김선오	2016.11.02	제주 ICC	국내

다. 생명자원(생물자원)/화합물 : 해당사항 없음

라. 지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

No	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국 명	출원			등 록			기여율
			출원인	출원일	출원번호	등록인	등록일	등록번호	
1	특허출원	신경세포 보호 활성을 갖는 황칠나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 뇌신경질환 예방 및 치료용 조성물	(주)비 엔텍	2018.09. 10	10-2018-01 07815				100
2	특허출원	L-아르기닌 및 가바 함량이 증가된 황칠나무 추출물의 제조방법	(주)비 엔텍	2017.08. 29	10-2017-01 9417				100
3	특허출원	복분자 미숙과 추출물을 유효성분으로 함유하는 요산 축적 억제 및 배출촉진 조성물	(주)비 엔텍	2017.02. 24	10-2017-00 24847				100

마. 저작권(소프트웨어, 서적 등) : 해당사항 없음

. 전문연구 인력양성

No	분류	기준 년도	현 황											
			학위별				성별		지역별					
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타	
1		2018		2	3		2	3					5	
2		2017			3			3					3	
3		2016												

사. 산업기술 인력양성

No	프로그램명	프로그램 내용	교육기관	교육 개최회수	총 교육시간	총 교육인원
1	장기현장 실습	건강기능식품 연구개발진반	(주)비엔텍	80	640 h	15

아. 기술거래(이전) 등

No	기술이전 유형	기술실시계약명	기술실시 대상기관	기술실시 발생일자	기술료 (당해연도 발생액)	누적 징수현황
1	직접실시	L-아르기닌 및 가바 함량이 증가된 황칠나무 추출물의 제조방법	(주)비엔텍	2018.12.29	0	-

자. 사업화 투자실적

No	추가 R&D 투자	설비 투자	기타 투자	합계	투자자금 성격
1	50,000,000원 (미숙과복분자 체지방억제 임상시험 추가 시험실시)	0	0	50,000,000원	1) 내부자금

차. 사업화 현황

(단위 : 명, 년)

No	사업화 방식	사업화 형태	지역	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생년도	기술 수명
							국내	국외		
1	자기실시	기존제품개선	국외	Borage oil +dendrop anax	황칠함유 제품	비엔텍		89,200, 000	2018	
2	자기실시	기존제품개선	국내	간만세	복분자함 유제품	비씨엘 바이오 제약(노 비스)	127,278 ,996		2018	
3	자기실시	신제품개발	국내	딤트3일	미숙과복 분자함유 제품	비씨엘 바이오 제약(노 비스)	410,324 ,999		2018	

4	자기실시	기존제품개선	국내	파낙시안 황칠농축액	황칠함유 제품	비엔텍	12,100, 000		2018	
5	자기실시	신제품개발	국내	간만세	미숙과복 분자함유 제품	비씨엘 바이오 제약	79,064, 337		2017	
6	자기실시	기존제품개선	국내	안심황혈 단	황칠함유 제품	비씨엘 바이오 제약	67,224, 00		2017	
7	자기실시	기존제품개선	국내	파낙시안 황칠농축액	황칠함유 제품	비엔텍	18,150, 000		2017	
8	자기실시	기존제품개선	국내	오령포	미숙과복 분자함유 제품	비씨엘 바이오 제약	3,930,0 00		2017	
9	자기실시	신제품개발	국내	안마신결 로	황칠함유 제품	비씨엘 바이오 제약	4,950,0 00		2017	
10	자기실시	기존제품개선	국내	간명정 아나팜	미숙과복 분자함유 제품	비씨엘 바이오 제약	25,738, 515		2017	
11	자기실시	기존제품개선	국외	dendropa nax	황칠함유 제품	비엔텍		64,000, 000	2016	
12	자기실시	기존제품개선	국내	안심황혈 단	황칠함유 제품	비씨엘 바이오 제약	175,953 ,301		2016	

. 표준화 : 해당사항 없음

타. 기술요약정보 : 해당사항 없음

파. 보고서 원문 : 해당사항 없음

하. 기타 : 해당사항 없음

5. 구매금액이 3천만원 이상인 연구시설·장비 구축현황 : 해당사항 없음

# 제 3 장. 목표 달성도 및 관련 분야 기여도

## 제 1 절. 연구목표

구분	내용
	<p style="text-align: center;"><b>혈중 콜레스테롤 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화</b></p> <p>선행연구를 통하여 콜레스테롤을 개선시키는 효능을 발굴한 미숙과 복분자 추출물을 식약처 개별인정형 건강기능식품으로 개발하기 위해 콜레스테롤을 개선시키는 전임상 연구, 표준화 연구 및 인체적용시험을 사업기간 내 성공적 완료를 목표로 한다. 또한 추가로 미숙과 복분자 추출물을 이용하여 국내에서 최초로 요산 생성억제 및 배출촉진이라는 개별인정형 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 전임상 연구결과를 확보하기 위한 연구를 수행한다. 산업화를 목표로 제품 개발 연구로서 황칠나무를 복합 부원료로서 활용하기 위해 L-arginine을 황칠나무에서 증폭 추출하는 기술을 개발하고 미숙과 복분자 제품에 부원료로 활용하여 콜레스테롤 개선의 기능이 강화된 건강기능식품 완제품을 개발 및 생산하여 고부가가치 산업화 달성을 최종 목표로 한다.</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p><b>최종목표</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 콜레스테롤 개선에 도움이 되는 건강기능식품 소재 확보 : 2건 (특허 2건)</li> <li>&gt; 건강기능식품 상용화 : 콜레스테롤 개선 건강 관련 제품의 사업기간내 산업화 2건</li> <li>&gt; 표준화 완료(2건) 소재를 대상으로 대량 생산 공정 확립 : 2건</li> <li>&gt; 건강기능식품 임상용 제품 및 임상프로토타입 개발 각1건(임상시료, Placebo 제제)</li> <li>&gt; 콜레스테롤 개선 건강관련 인체적용시험 완료 : 1건</li> <li>&gt; 건강기능식품 개별인정 획득 : 1건</li> <li>&gt; 건강기능식품(개별인정형) 상용화 : 건강기능식품 원료 및 제품 상용화(각1건)</li> <li>&gt; 개별인정 획득 원료의 글로벌화 : 수출계약 1건</li> <li>&gt; SCI급 연구논문 2건 이상, KCI급 1건 이상</li> <li>&gt; 신규 고용 창출 6명 이상 및 사업기간 내 매출 10억원 창출</li> </ul>

구분	내용
----	----

■ “연구개발 주요 목표”

○ 건강기능식품 개별인정 목표 : 사업기간 내 1건 인정 획득

- 콜레스테롤 개선을 통한 혈행 개선에 도움을 줄 수 있음

[※ 식품의약품안전처 고시 제2016-62호, 건강기능식품의 표시기준 개정고시에 따라 기능성식품 원료에 대한 기능성 등급 표시를 삭제하고 기능성 등급을 단일화 하기로 고시함]

■ “연구개발 정량적 목표”

○ 정량적 성과 목표

세부목표



○ 경제적 성과 목표

- 농가 신소득 창출 : 8억원/년  
(황칠나무 재배농가 : 5억원/년, 복분자 재배농가 : 3억원/년)
- 주관 및 참여기업 직접 매출 증대 : 10억원/3년  
(건기식 제품화 매출 8억원, 일반 건강지향식품 매출 2억원)
- 신규 고용 창출 : 6명 이상 신규 채용



구분	내용
----	----

■ “참여기관별 정량적 목표”

○ 주관기관(비엔텍) 성과 목표

- 과학적으로 증명된 콜레스테롤 개선 건강기능식품 소재 확보 : 2건  
(미숙과 복분자 5% 주정 추출물 1건, L-arginine 증폭 황칠나무 추출물 1건)
- 콜레스테롤 개선 소재확보를 통한 지식재산권 확보 : 특허출원 2건 (등록 1건)
- 콜레스테롤 개선 원료 성분의 표준화 : 2건 (복합물 지표성분 설정 및 표준화)
- 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 위한 임상프로토콜 확립 : 1건
- 콜레스테롤 개선 건강관련 인체적용시험 완료 : 1건 (피험자 80명 규모)
- 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득 : 사업 기간 내 1건 획득
- 연구논문 : SCI급 2건, KCI급 1편
- 학술대회발표 : 4편

○ 협동연구기관(비씨엘바이오제약) 성과 목표

- 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 위한 임상제형 개발 및 시험용 제품 개발 : 1건
- 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품 개발 및 산업화 : 총 3건 제품 출시

번호	제품 컨셉	주요 성분(예정)	개발 연차
1	식약처 고시형 콜레스테롤 개선 원료와 미숙과 복분자 원료 혼합 건강기능식품 완제품	고시형 원료 미숙과 복분자	2차년 도
2	미숙과 복분자 개별인정형 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품	개별인정형(콜레스테롤) 미숙과 복분자	3차년 도
3	미숙과 복분자 콜레스테롤 개선 기능이 강화된 아르기닌 황칠복합물 조성 건강기능식품 완제품	개별인정형(콜레스테롤) 미숙과 복분자 + 아르기닌 증폭 황칠	3차년 도

- 제조공정의 양산화 공정 확립 및 제조 공정 표준화 : 3건  
(미숙과 복분자 및 황칠나무 복합물 대량 양산화 공정의 표준화)

○ 협동연구기관(동신대학교) 성과 목표

- 과학적으로 증명된 혈중 요산 생성억제 및 배출촉진 기능을 갖는 건강기능식품 소재 확보 : 1건 (미숙과 복분자)
- 혈중 요산 생성억제 및 배출촉진 기능을 갖는 개선 건강기능식품 소재확보를 통한 지식재산권 확보 : 특허출원 1건
- 국내 최초 수행하는 혈중 요산 생성억제 및 배출촉진 기능의 인체적용시험 준비를 위한 임상 프로토콜 개발 및 임상 바이오마커 선정 : 보고서 1건
- 연구논문 : SCI급 1건, KCI급 2편

■ “사업 연차별 추진 내용 및 목표”



○ 사업기간 내 세부 계획

- 전임상평가(효능 및 안전성)를 완료하여 콜레스테롤 개선 건강기능식품 소재개발을 완료할 것임
- 본 연구개발에서 개발한 원료를 사용하고, 사업기간 내 고시형 콜레스테롤 개선 건강기능식품 원료를 이용한 건강기능식품 제품을 개발하여 조기 산업화에 착수하고, 3차년도에 미숙과 복분자를 이용한 인체적용시험 완료와 콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 후 개별인정형 원료를 활용 건강기능식품 완제품 2종을 개발하여 사업기간 내 총 3종의 건강기능식품 완제품을 출시할 것임
- 제제화 연구를 통하여 임상시험용 건강기능식품 시제품 1품목 생산 및 콜레스테롤 개선 건강에 관련한 임상 프로토콜을 1차년도에 CRO와 공동으로 개발을 완료하여 3차년도 사업기간 내에 인체적용시험을 완료할 것임
- 인체적용시험 완료 소재에 대한 건강기능식품 개별인정을 신청 및 인정을 획득할 것임
- 본 사업의 주관기업 및 참여기업은 건강기능식품 원료소재에 대한 자체적인 영업조직을 운영하는 기업으로서 자체 영업망을 통한 직접 원료 판매 개발된 제품을 판매할 계획임 : 10억원 사업기간 내 직접 매출 창출

○ 사업기간 완료 후 세부 계획

- 미국 등 선진국에 원료 및 제품을 수출하기 위하여 미국 FDA로부터 NDI 승인을 획득한 후 세계적인 수출 상품이 될 수 있도록 추진할 것임

구분

내용

■ “연구개발과제 사업을 통한 **제품 3종 개발 개요도**”



■ “연구개발과제 사업을 통한 **경제적 성과 달성 세부 목표**”

○ 매출증대 효과 (단위 억원)

제품의 유형	사업기간 내 (16~18년)	사업완료 1년	사업완료 2년	사업완료 3년
		매출증대	매출증대	매출증대
미숙과 복분자 추출물 + 콜레스테롤 건강 고시형 원료	4	6	3	1
미숙과 복분자 콜레스테롤 개선 개별인정형 원료	3	10	22	24
L-arginine 증폭 추출물 + 미숙과 복분자 콜레스테롤 개선 개별인정 원료	3	10	21	25
<b>합계</b>	<b>10</b>	<b>26</b>	<b>46</b>	<b>50</b>

※ 사업 기간 내 개발된 제품의 총 매출 10억원 달성 목표

※ 사업 종료 후 3년차까지 매출 132억원 달성! (참여기업 매출 포함)

○ 고용증대 효과 (단위 명)

고용 부서	사업기간 내 (16~18년)	사업완료 1년	사업완료 2년	사업완료 3년
		고용 증대	고용 증대	고용 증대
기업부설연구소	3	2	2	2
마케팅 및 기획부	1	2	1	1
회계 및 예산부	0	1	0	1
생산부	2	2	1	1
해외 영업부	0	1	1	0
<b>합계</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

※ 사업 기간 내 총 고용 6명 신규 채용 달성 목표

※ 사업 종료 후 3년차까지 18명 신규 채용 달성 목표

가. 총괄 연구개발 성과목표

성과 목표	사업화지표											연구기반지표									
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화						기술 인증	학술성과				교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기 타 (타 연 구 활 용 등)
	특 허 출 원	특 허 등 록	품 종 등 록	건 수	기 술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치	논문		학 술 발 표	정 책 활 용	홍 보 전 시						
											SC I					비 SC I					
단위	건	건	건	건	백만원	백만원	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	건	명	건	건				
가중치	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
<b>최종목표</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>25,200</b>	<b>3,500</b>	<b>30</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	
1차년도	목표	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	0	0	2	0	0	0	
	실적	1	0	0	0	0	1	188	64	5	0	0	0	-	5	2	1	0	0	-	
2차년도	목표	1	1	0	0	0	1	400	100	3	0	0	1	1	-	2	0	2	1	1	0
	실적	1	0	0	0	0	4	241	102	3	50	0	0	0	-	2	3	3	1	1	0
3차년도	목표	1	1	0	1	0	2	600	100	1	0	1	2	1	-	2	0	2	0	1	0
	실적	1	0	0	1	0	6	553	99	5	0	0	1	3	-	7	1	5	1	26	0
소계	목표	3	2	0	1	0	3	1,000	200	6	0	1	3	2	-	4	0	6	1	2	0
	실적	3	0	0	1	0	11	984	265	13	50	0	1	3	-	14	6	9	2	27	0
종료 1차년도		0	1	0	0	0	3	2,600	400	8	0	0	1	1	-	2	0	2	0	1	0
종료 2차년도		1	1	0	0	0	2	4,600	500	5	0	1	0	0	-	2	0	2	1	1	0
종료 3차년도		1	0	0	0	0	2	5,000	700	5	0	0	0	0	-	2	0	2	0	1	0
종료 4차년도		0	1	0	0	0	2	6,000	800	3	0	0	1	0	-	2	0	2	0	1	0
종료 5차년도		1	1	0	0	0	2	6,000	900	3	0	0	0	0	-	2	0	2	0	1	0
소계		3	4	0	0	0	11	24,200	3,300	24	50	1	2	1	-	10	4	10	1	5	0
합계		6	6	0	1	0	14	25,200	3,500	30	0	2	5	3	-	14	0	16	2	7	0

## 제 2 절. 연구목표 달성여부

### . 연도별 연구 목표 및 결과

구분 (연도)	세부과제명	세부연구목표	연구개발 수행내용	연구결과	
1차 년도 (2016)	혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화	복분자 추출물의 성분 표준화	미숙과 복분자 추출물의 지표성분 결정, 표준 분석법 확립 및 결정된 지표성분을 이용한 성분 표준화 연구	국산 미숙과 복분자, 국산 완숙과 복분 자, 중국산 미숙과 복분자를 확보하여 각각 열수추출, 5% 주정추출, 30% 주 정추출, 70% 주정추출을 실시하여 총 12종의 복분자 추출물 동결건조물을 제조하여 지표성분인 ellagic acid를 HPLC를 통하여 정량평가 실시함	
		증폭 아르기닌 황칠 추출물의 성분 표준화를 위한 표준분석법 개발	최적 아르기닌 분석법 확립과 성분 분석을 위한 아르기닌 표준 분석법 개발	식품공전 및 현재 사용되는 건강기능 식품으로서 아르기닌의 식약처 공식 정량적 평가법을 기반으로 본 연구 및 향 후 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 표준분석법 확립을 위한 표준 분 석법 개발 SOP 개발 완료	
		표준화된 미숙과 복분자 추출물의 콜레스테롤 개선 효능 검증	콜레스테롤 개선 <i>in vitro</i> 시험을 통한 미숙과 복분자 효과 검증 및 기전연구	①준비된 12종의 복분자 추출물을 대상 으로 3T3-L1 지방전구세포의 지방 분화 억제효과를 탐색완료 ②콜레스테롤 합성 단계 억제기능을 평가하기 위해 HMG-CoA reductase 저해활성을 평가완료	
		콜레스테롤 개선 개별인정 획득을 위한 인체 적용시험 계획 완료	임상 프로토콜 개발, CRO선정, 임상시험병원 선정 및 IRB 승인 완료	① 혈중콜레스테롤 조절 임상시험을 위한 바이오마커 개발 완료 및 프로토 콜 개발 완료 ② 전담 CRO 선정 완료 : ㈜헬스클레 임스엔드메내지먼트 ③ 임상시험 병원 선정 완료 : 연세대학 교 식품영양학과 및 연대 세브란스병원 ④ IRB 심사 신청 및 심의 완료	
	미숙과 복분자 활용 혈행개선 기능성식품 제품화 및 상용화	미숙과 복분자 추출물의 최적 대량 생산 표준 공정 개발	표준화된 미숙과 복분자 추출물의 대량생산 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 추진	①미숙과 복분자 추출, 농축 및 동결건조 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 완료	
		표준화 검증 완료된 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험용 제품 제조 및 플라시보 제작	인체적용시험을 위한 미숙과 복분자 추출물 인체적용시험용 제형 개발 및 플라시보 제품 제조	① 미숙과 복분자 추출, 농축 및 동결 건조 공정을 통한 인체적용시험용 원 료 제조 완료 ② 인체적용시험 제형 개발을 위한 다 양한 제형 검토를 통한 필름 코팅 정 제 제형 결정 완료 ③ 인체적용시험 제품 및 플라시보 제작 완료	
	미숙과 복분자 활용 혈중 요산 제어 기능성 규명연구	다양한 조건에서 추출된 미숙과 복분자 추출물과 완숙과 복분자 추출물의혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 <i>in vitro</i> 평가를 통한 최대 효과 조건 결정 연구	다양한 조건인 열수, 5% 주정, 30% 주정, 70% 주정 추출물에서 추출된 미숙과 복분자와 완숙과 복분자 추출물에서 요산 배출 및 요산 생성 억제 능력 <i>in vitro</i> 평가를 통한 최대 효능을 갖는 조건 확립	① 미숙과 복분자 열수 추출, 5% 주정추 출물의 xanthine oxidase 활성 저해 확인 ② 5% 주정 추출물 1~3 ppm 농도에 서 가장 효과가 뛰어남 ③ 미숙과 복분자의 30%와 70% 주정 추출물은 요산생성 억제 활성을 보이 지 않았으며, 완숙 복분자 추출물 또한 저해활성을 보이지 않음 ④ 국산 미숙과 복분자가 중국산 보다 다 소 효과가 좋은 것으로 나타남	
	주관기관 (비엔텍)				
	협동연구 (BCL)				
	협동연구 (동신대)				

2차 년도 (2017)	혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화  <b>주관기관 (비엔택)</b>	· 아르기닌 증폭 추출 법 확립 및 아르기닌 증폭 추출물의 제조공정 및 성분 표준화	· 최적 아르기닌 증폭 추출을 위 한 다양한 효소처리 공법 개발 및 개발된 표준분석법을 이용한 증 폭 효율 측정으로 최적 표준 생산 공정 개발 및 아르기닌 지표성분 함량 설정 연구	①황칠나무 잎 가공기준 설정 ②가수분해 효소 처리조건 확립 ③아르기닌 포함한 유리아미노산 분석 조건 확립 ④아르기닌 증폭 최적생산 공정 개발(농도 시간 pH 차등처리등변에 따른 최적 증폭 조건 확립) ⑤공인분석기관을 통한 Free amino acid 및 GABA 함량 검증 ⑥GABA 함량 증폭 확인을 통한 가능 성 증대 확인
		· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 추 출물의 혼합에 따른 콜레스 테롤 개선 증가(시너지) 효과 검증 및 기전 규명 ( <i>in vivo</i> )	· 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 추출 혼합물 활용 고 콜레스테롤 유발 동물 모델을 이용하 여 혈중 지질 개선 및 혈행개선 기 능 증가 <i>in vivo</i> 시험 · 다양한 바이오마커의 생화학적 분석 을 통한 추출물의 효과 기전 규명(SCI 논문 1편 및 특허 출원 1건)	① 고콜레스테롤 혈증 동물모델 이용한 체 중 증가량 측정 및 미숙과 복분자 추출물 의 예방 및 개선효과 확인 ② bodyweight, 지방 및 간 무게 측정을 통한 추출물의 예방 및 개선효과 확인 ③특허출원 1건(L-아르기닌 및 가바 함량 이 증가된 황칠나무 추출물의 제조방법)
		· 콜레스테롤 기능성 개별인정 확립을 위한 미숙과 복분자 추출물의 인체적용시험 착수	· 콜레스테롤 개선 인체적용시험 을 위한 피험자 모집 (80명) 및 중 간보고서 (30명 이상) 확보	①피험자 모집완료 : 2017.12.01.(스크리닝 252명, 등록 80명, 완료 77, 중도탈락 3명) ②중간보고서 확보 1건
		· 식약처 개별인정형 건강기능 식품 인정을 위한 미숙과 복분 자 표준 제조공정으로 제조된 원료의 품질관리 기준 설정	· 미숙과 복분자 추출물의 가공 기술 표준화 보고서 및 품질관리 표준화 보고서 각 1건	① 미숙과 복분자 추출, 농축 및 동결건조 를 통한 원료 가공기술 표준화 보고서 1건 ② 미숙과 복분자 추출물 품질관리 표 준화 보고서 1건(유해성분 및 미생물)
	미숙과 복분자 활용 혈행개선 기능성식품 제품화 및 상용화  <b>협동연구 (BCL)</b>	· 콜레스테롤 개선 고시형 건 강기능식품원료와 미숙과 복 분자 추출물을 활용한 건강 기능 식품 제품화 및 산업화	· 표준화된 미숙과 복분자 추출 물과 고시형 콜레스테롤 개선 건 강 원료를 활용한 건강기능식품 개발 : 1건	①미숙과 복분자 추출물 품목신고 1건 ②본 과제에서 개발된 원료에 대한 4억 규모 구매의향서 체결
		· Lab Scale로 표준화된 아르 기닌 증폭 황칠 나무 추출물법 의 최적 대량 생산 표준공정 개발을 위한 Scale Up 추출 적 용, 최적 대량 생산 기술 확립	· 표준화된 아르기닌 증폭 황칠나 무 추출물의 대량 효소반응 표준 공정 확립 및 대량 제조시험 추진	①최적 아르기닌 증폭 황칠 추출물의 대량생산 공정 확립 ② 대량 생산시험 추진(2회) 및 아르기 닌, 가바 함량 공인시험분석 결과 확인
	미숙과 복분자 활용 혈중 요산 제어 기능성 규명연구  <b>협동연구 (동신대)</b>	· 최대 효능을 갖는 복분자 추출물의 혈중 요산 배출 촉 진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 기전 규명	· 최대 효과를 갖는 결정된 복분 자 추출물의 혈중 요산 배출 촉 진 및 요산 생성 억제 효과 <i>in vivo</i> 평가를 통한 기전 규명 : 논문 1편	①완숙/미숙과 복분자의 xanthine oxidase억제 활성 비교 ②추출방법에 따른 효과 확인 ④ <i>in vivo</i> 상에서 미숙과 복분자 5% 주정추 출물의 요산 생성억제/배출촉진 효과 확인 ⑤고요산혈증 동물모델에서 신장조직의 URAT1, OAT1의 mRNA, protein 발현 확인 ⑥MSU crystal로 유도하는 통풍성 관절염 모델 확 립 및 미숙과 복분자 추출물의 항염증효과 확인 ⑦미숙과 복분자 추출물의 분획물 제조 및 최대활성 분획물 검색 ⑧EtOAc 분획물의 요산 생성 억제/배출촉진 및 creatin 생성억제/배출촉진 효과 확인( <i>in vivo</i> )
		· 결정된 복분자 추출물과 표 준화된 아르기닌 증폭 황칠 추출물의 혼합에 따른 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억 제 효과 시너지 효과 <i>in vitro</i> 확인 및 최적 혼합비 결정	· 표준화된 아르기닌 증폭 황칠 나무 추출물의 복합물 조성을 위 한 최적 혼합비 결정을 위한 <i>in vitro</i> 활성 연구	①복분자 추출물과 황칠추출물 혼합의 요산 배출촉진/생성억제 최적 배합조건 확립(복분자:황칠=6:4~7:3조건에서 최 대활성 확인) ②논문 투고 완료



3차 년도 (2018)	<p>혈중 콜레스테롤 제어를 통한 혈행 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화</p> <p>주관기관 (비엔텍)</p>	<p>개선 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 완료</p>	<p>콜레스테롤 개선 인체적용시험 데이터 정리, 통계 분석 및 결과 보고서 작성</p>	<p>확보완료 (18.08.06.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1차 유효성 평가지표 : 총콜레스테롤 수치의 감소효과 확인</li> <li>- 2차 유효성 평가지표 : LDL콜레스테롤, Apolipoprotein B, NONHDL콜레스테롤 수치의 감소효과 확인</li> <li>- 미숙과 복분자추출물이 플라세보군 보다 혈행개선에 유의적으로 개선함을 확인</li> <li>- 미숙과 복분자추출물의 인체적용 안전성을 확인</li> </ul>
		<p>개별인정형 건강기능식품 원료 신청</p>	<p>콜레스테롤 개선 인체적용시험 완료 및 식약처 개별인정 신청</p>	<p>기능성원료 인정 신청을 위한 제출 자료 작성 완료 및 식약처 신청서 제출 완료</p>
		<p>기능성 원료 대량 생산 및 산업화 추진</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미숙과복분자5%주정추출물말 및 미숙과복분자 5%주정추출농축액의 품목신고 2건</li> <li>- 위탁제조시설계약 완료 1건</li> </ul>
		<p>표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 관련 자료 확보</p>	<p>최종 제품화를 위한 원료의 유해성분 분석 및 유통기한 설정 시험을 통한 원료의 품질 안전성 관련 자료 확보</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 미숙과복분자5%주정추출물의 유해성분 분석 완료 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 중금속 및 농약성분 분석 확인 및 공인성적서 확보</li> </ul> </li> <li>② 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 유해성분 분석 완료 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 중금속 및 농약성분 분석 확인 및 공인성적서 확보</li> </ul> </li> </ul>
	<p>미숙과 복분자 활용 혈행개선 기능성식품 제품화 및 상용화</p> <p>협동연구 (BCL)</p>	<p>콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</p>	<p>식약처 인정원료(미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 기능성)를 이용한 건강기능식품 개발 : 1건</p>	<p>건강기능식품 개발 : 2건</p> <p>제품명 : 딥트3일(건강기능식품)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-품목제조신고번호: 20040020041283</li> <li>-허가일자 : 2018-03-07</li> </ul> <p>제품명 : 딥트3일스트롱(건강기능식품)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-품목제조신고번호: 20040020041320</li> <li>-허가일자 : 2018-09-21</li> </ul>
		<p>콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 혼합한 복합 추출물을 이용한 콜레스테롤 개선 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</p>	<p>아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 복합 첨가하여 콜레스테롤 개선 기능을 증가시킨 프리미엄 콜레스테롤 개선 건강기능식품 완제품 개발 : 1건</p>	<p>건강기능식품 개발 : 1건</p> <p>제품명 : 골드다운(황칠,복분자 함유 콜레스테롤 개선 건강기능식품)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-품목제조신고번호: 20040020041327</li> <li>-허가일자 : 2018.10.29</li> </ul>
	<p>미숙과 복분자 활용 혈중 요산 제어 기능성 규명연구</p> <p>협동연구 (동신대)</p>	<p>혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 in vivo 기전 규명</p>	<p>표준화된 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물과 미숙과 복분자 각각 단일 추출물 및 복합물의 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 in vivo 평가를 통한 기전 규명 완료 : 논문 1편</p>	<p>in vivo 상에서 요산배출촉진 및 생성억제 효능 및 기전 확인 완료</p> <p>→논문 투고 진행중 (1건)</p>
		<p>미숙과 복분자 추출물의신규 기능성 발굴을 위한 in vitro 효능 스크리닝</p>	<p>미숙과 복분자 추출물 및 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 in vitro 스크리닝</p>	<p>in vitro 상에서 신경성 산화질소 합성효소(nNOS) 감소 효과 확인 및 신경세포 보호효과 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 특허 1건 출원 완료(10-2018-0107815)</li> </ul>





검정소어, 생선 조의 군간 비교에서 시행군은  $117.76 \pm 4.84 \text{ mg/dL}$ , 대조군은  $120.18 \pm 4.26 \text{ mg/dL}$ 으로 LDL-콜레스테롤 값에 유의적인 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). LDL-콜레스테롤 생후 12주 종료시의 안전 지표에서는 시행군이  $-25.02 \pm 4.33 \text{ mg/dL}$ , 대조군  $-33.06 \pm 3.80 \text{ mg/dL}$ 으로 시행군과 LDL-콜레스테롤 감소량이 유의적으로 낮았으나( $p < 0.05$ ), HDL-콜레스테롤은 처음 실험 후 안전 지표에서 시행군은  $23.23 \pm 4.40 \text{ mg/dL}$ , 대조군은  $24.01 \pm 4.88 \text{ mg/dL}$ 으로 유의적인 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 실험 12주 안전 지표에서도 시행군의 변화량은  $-20.13 \pm 3.31 \text{ mg/dL}$ , 대조군은  $-4.03 \pm 3.03 \text{ mg/dL}$ 으로 유의적인 차이가 없었다( $p > 0.05$ ). 총지방산(Total triglyceride), HDL-콜레스테롤, Free fatty acid, Apo A1, Lp(a), 비콜린화이온(oxidized LDL), hs-CRP 값에는 유의적인 차이가 없었다. 동맥탄력성(심장 비출, 심박출량 지수, 서시 심박출 및 활동량 분석은 안전 및 피로 지수, 심취 지수 비교에서 모두 유의적인 차이가 없었다. 최종 경험 유효성 평가 지표 분석결과를 고려해보면, 원의 유효성 평가에서도 선정하였던 총 콜레스테롤이 감소하는 것을 알 수 있었다. 이의 유효성 평가에서도 지정 대상지표 중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, ApoB/ApoA1 B, HDL-콜레스테롤 또한 비숙과복분자추출물 섭취 후 수치가 감소하였다. 다만 HDL-콜레스테롤 및 총콜레스테롤 지수 관련 지표에서는 유의적인 차이가 없었다. 이는 시행군과 대조군 모두 조기(Week1)에서 평균  $60 \text{ mg/dL}$  이상의 높은 HDL-콜레스테롤 수치를 보이고 있었기 때문인 것으로 판단된다. 따라서 비숙과복분자추출물을 섭취 한후 비교에서 HDL, 콜레스테롤 수치 관련 지표가 나타나기 어려웠을 것으로 사료된다. 결론적으로, 본 인체적용시험을 통해서 비숙과복분자추출물의 인체적용 안전성을 확인하였으며, 비숙과복분자추출물과 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤, ApoB/ApoA1 B, HDL 콜레스테롤 지수 관련 효과를 확인할 수 있었다.

**별첨자료**

**별첨자료**  
**2016년도 고부가가치식품기술개발사업**  
**기능성검증 인체적용시험**  
**[미숙과복분자/콜레스테롤]**

- 별첨1. 인체적용시험 계획서
- 별첨2. 인체적용시험 중재기록서
- 별첨3. IRB 승인통지서
- 별첨4. 인체적용시험 결과보고서

**<인체적용시험 결과 요약>**

- 1) 연구 제목  
미숙과복분자추출물의 혈중 콜레스테롤에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 플라세보-대조 인체적용시험
- 2) 인체적용시험용 제품명 미숙과복분자추출물
- 3) 시험단계 인체적용시험
- 4) 윤리적 고려 연세대학교 생명윤리위원회 (IRB)가 심의하여 인체적용시험 수행을 결정하였다.(승인일: 2017년 10월 10일)
- 5) 수행기관 및 연구책임자 연세대학교 식품영양학과 교수 이 중 호
- 6) 의뢰기관 (주)비엔텍
- 7) 기간 및 일정 IRB 승인일 (2017년 10월 10일)로부터 ~ 2018년 05월 23일에 종료
- 8) 연구목적  
본 인체적용시험의 1차 목적은 총 콜레스테롤 200~239 mg/dL에 해당하는 대상자 80명을 대상으로 미숙과복분자추출물을 섭취하였을 때 나타나는 총 콜레스테롤(total cholesterol)로 평가되는 미숙과복분자추출물의 혈중 콜레스테롤에 대한 유효성을 비교평가 하고자 하

였다.

### 9) 연구설계

본 인체적용시험은 선정 기준에 적합한 대상자(총 콜레스테롤 200~239 mg/dL에 해당하는 대상자 80명)로 하는 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 플라세보 대조 인체적용시험이다.

### 10) 시험제품 및 섭취방법

- 시험용 제품 : 미숙과복분자추출물
- 대조용 제품 : 전분
- 섭취방법 : 600 mg/day (600 mg/정 × 1정 × 1일 1회)
- 1일 1회, 1정, 저녁 식사 1시간 전 공복상태에서 물과 함께 경구 섭취

### 11) 시험방법

본 인체적용시험은 선정 기준에 적합한 대상자(총 콜레스테롤 200~239 mg/dL에 해당)로 하는 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 플라세보 대조 인체적용시험이다. 연구담당자는 서면 동의를 작성한 자원자에 한하여 스크리닝 검사를 시행하여 본 인체적용시험에 연구대상자로 적합하다고 판단되는 자를 선정하였다. 연구대상자는 스크리닝 방문일로부터 2주 이내에 1차 방문하여 연구대상자 선정/제외기준 적합성 재평가 받은 후 인체적용시험에 등록되며, 미숙과복분자추출물 섭취군과 플라세보 섭취군에 1:1 무작위배정 되어 1차 방문일 까지 기초평가(Baseline)를 완료하였다. 인체적용시험용제품은 방문별 정해진 분량으로 포장되어 라벨링되어 있으며, 라벨에는 코드정보가 포함되어 있다. 연구담당자는 무작위배정 코드에 따라 연구대상자에게 인체적용시험용제품을 공급하였다. 이후 연구대상자는 해당 인체적용시험용제품을 매일 섭취하며 6주마다 수행기관에 방문하여 활력징후, 약물투여력 및 의학적 상태 변화, 이상반응 및 인체적용시험계획서에 명시한 검사 등을 수행하며 12주 동안 인체적용시험에 참여하였다. 연구담당자는 인체적용시험용제품 최종 섭취 후 혹은 조기종료 방문 후 필요에 따라 추적 관찰을 실시할 수 있었다.



## 12) 연구대상자 수

- 등록 : 총 80명
- 중지 및 탈락 : 3명
- 완료 : 77명 (시험군 39명/ 대조군 38명)

## 13) 선정 기준

- ① 스크리닝 검사 당시 연령이 만 20세 이상 65세 이하의 성인 남녀
- ② 공복채혈 검사에서 총 콜레스테롤 200~239 mg/dL 인 자
- ③ 본 인체적용시험에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자

## 14) 제외 기준

- ① 공복채혈 검사에서 LDL-콜레스테롤이 160 mg/dL 이상인 자
- ② 첫 섭취일 전 6개월 이내에 지질저하제를 복용하는 자
- ③ 심근경색, 뇌졸중 등의 중증 심혈관계 질환을 가진 자
- ④ 유전적 고지혈증, 급/만성 신부전, 신증후군 등의 신장질환을 가진 자
- ⑤ 당뇨병으로 진단 받은 자
- ⑥ 약물 및 건강기능식품에 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자
- ⑦ 인체적용시험용제품의 흡수에 영향을 줄 수 있는 위장관계 질환(예: 크론병)이나 위장관계 수술(단, 단순맹장수술이나 탈장수술은 제외)의 과거력이 있는 자
- ⑧ 스크리닝 검사 전 2개월 이내에 항정신병 약물치료를 받은 경험이 있는 자
- ⑨ 약물 또는 알코올 남용 병력이 있는 자
- ⑩ 스크리닝 검사 전 2개월 이내에 타 인체적용시험에 참여한 자
- ⑪ 진단검사의학 검사에서 다음에 해당하는 결과를 보이는 자
  - AST, ALT > 참고범위 상한치의 3배
  - Serum Creatinine > 2.0 mg/dL
  - Creatine Kinase(CK) > 참고범위 상한치의 3배
- ⑫ 임신 혹은 수유중인 여성
- ⑬ 임신 가능성이 있는 가임여성 중 적절한 피임법의 시행을 수용하지 않은 경우(단, 불임수술을 받은 여성은 제외)
- ⑭ 진단검사의학 검사결과를 비롯한 기타 사유로 인하여 연구책임자가 연구 참여에 부적합하다고 판단한 자

## 15) 유효성 평가



## 일차 유효성 평가지표 - 총 콜레스테롤

### 이차 유효성 평가지표

- 지질대사지표 검사: 중성지방(triglyceride), LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, Non HDL-콜레스테롤, Free fatty acid, Apo A1, Apo B, Lp(a), hs-CRP

- 동맥경화지수: 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤/HDL-콜레스테롤, 중성지방/HDL-콜레스테롤, (총 콜레스테롤-HDL-콜레스테롤)/HDL-콜레스테롤, Apo B/Apo A1

- 신체계측지표(체중, 체질량지수(BMI), 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리-엉덩이둘레비(WHR))

- 지질산화지표(Oxidized LDL) 등

16) 안전성 평가 이상반응, 임상병리 검사(혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 소변검사)

### 17) 통계적 절차

#### ■ 유효성

인체적용시험용 제품의 섭취 전후로 일차 및 이차 유효성 평가 항목의 검사 결과를 paired t-test를 이용해 검정함으로써 개선도를 확인하였고, 각 섭취군에서 섭취 전후의 변화량을 t-test를 통해 검정함으로써 군간의 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다.

#### ■ 안전성

인체적용시험용 제품 섭취 기간 동안의 이상반응 점검 결과, 인체적용시험용 제품의 섭취와 인과관계에 있는 이상반응은 없었다.

### 18) 연구 결과 요약

연구대상자로 성인 남녀 80명 (시험군 40명/ 대조군 40명)이 모집되었다. 이 중 3명은 개인적인 사유로 연구 참여에 대한 동의를 철회하였다. 따라서 총 77명 (시험군 39명/ 대조군 38명)이 연구 결과 분석에 이용되어 결과를 도출하였다.

두 군의 나이, 성별 분포는 유의적인 차이가 없었다. 혈액학적검사는 유의적인 차이가 없었으며, 시험용 제품 또는 대조용 제품 섭취 기간 동안의 이상반응 점검 결과, 시험용 제품 또는 대조용 제품의 섭취와 인과관계에 있는 이상반응은 없었다.

지질 관련 유효성 평가 지표 중 일차 유효성 평가지표로 선정하였던 총 콜레스테롤은 섭취 후 시험군은  $192.82 \pm 4.07 \text{mg/dL}$ , 대조군은  $208.81 \pm 3.95 \text{mg/dL}$ 으로, 유의적인 차이가 있었다( $p < 0.01$ ). 또한, 섭취 전후 변화값의 군간 비교에서도 시험군은  $-21.23 \pm 4.36 \text{mg/dL}$ , 대조군은  $-5.05 \pm 3.84 \text{mg/dL}$ 로, 시험군의 총 콜레스테롤 감소 효과에 대한 통계적 유의성을 보였다( $p < 0.01$ ). LDL-콜레스테롤의 기저 값에는 두 군간 차이가 없었으나, 섭취 후의 군간 비교에서 시험군은  $117.79 \pm 4.34 \text{mg/dL}$ , 대조군은  $132.55 \pm 4.26 \text{mg/dL}$ 으로 LDL-콜레스테롤 값에 유의적인 차이가 있었다( $p < 0.05$ ). LDL-콜레스테롤 섭취 전후 변화값의 군간 비교에서는 시험군이  $-15.61 \pm 4.16 \text{mg/dL}$ , 대조군  $-3.05 \pm 3.95 \text{mg/dL}$ 으로, 시험군의 LDL-콜레스테롤 감소량이 유의적으로 많았다( $p < 0.05$ ). Non HDL-콜레스테롤은 제품 섭취 후

군간 비교에서 시험군은 133.28±4.40mg/dL, 대조군은 147.03±4.33mg/dL으로 유의적인 차이가 있었다(p<0.05). 섭취 전후 군간 비교에서도 시험군의 변화값은 -20.13±4.14mg/dL, 대조군은 -6.68±3.30mg/dL으로 유의적인 차이가 있었다(p<0.05). 중성지방(triglyceride), HDL-콜레스테롤, Free fatty acid, Apo A1, Lp(a), 지질산화지표(Oxidized LDL), hs-CRP 값에는 유의적인 차이가 없었다.

동맥경화성관련 비율 지표, 신체계측 지표, 식사 섭취량 및 활동량 분석은 군간 변화값 비교, 섭취 전후 비교에서 모두 유의적인 차이가 없었다.

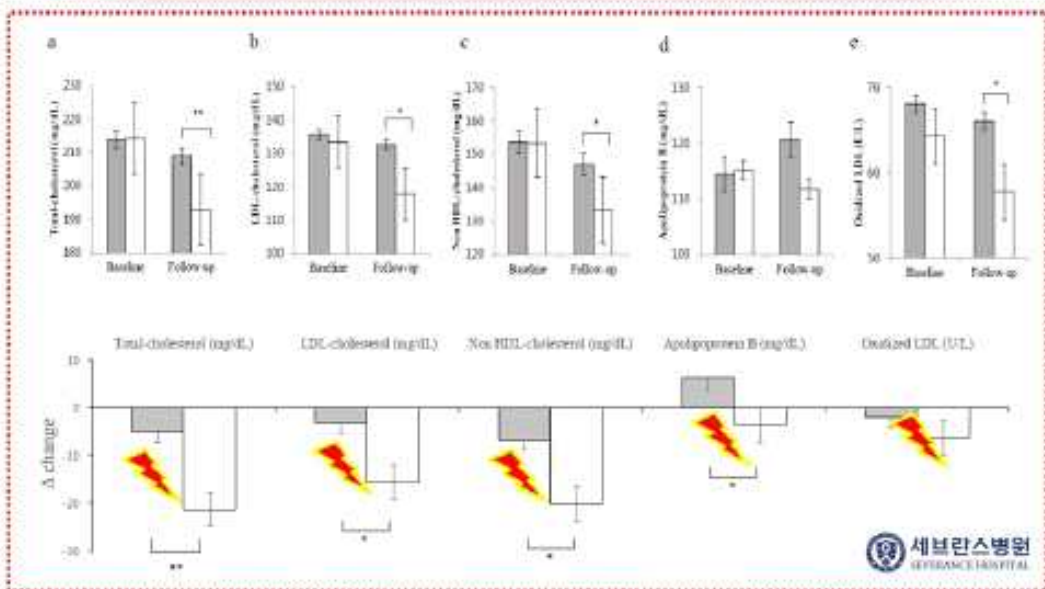
지질 관련 유효성 평가 지표 분석결과를 정리해보면, 일차 유효성 평가지표로 선정하였던 총 콜레스테롤이 감소하는 것을 알 수 있었다. 이차 유효성 평가 지표인 지질대사지표 검사 항목중 LDL 콜레스테롤, Apolipoprotein B, Non HDL-콜레스테롤 또한 미숙과복분자추출물 섭취 후 수치가 감소하였다. 다만, HDL-콜레스테롤 및 동맥경화지수 관련 지표에서는 유의적인 결과가 없었다. 이는 시험군과 대조군 모두 초기(baseline)에서 평균 60mg/dL 이상의 높은 HDL-콜레스테롤 수치를 보이고 있었기 때문인 것으로 판단된다. 따라서 미숙과복분자추출물을 섭취 전후 비교에서 HDL 콜레스테롤 수치 개선 효과가 나타나기 어려웠을 것으로 사료된다.

### 19) 결론

결론적으로, 본 인체적용시험을 통해서 미숙과복분자추출물의 인체적용 안전성을 확인하였으며, 미숙과복분자추출물의 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤, Apolipoprotein B, Non HDL-콜레스테롤 감소 효과를 확인할 수 있었다.

## Dendro Panax 원료 임상 시험 - 인체적용시험

### ● 인체적용시험 : 원료의 안전성과 유효성 임상 평가 성공 원료

















<사업화 공정>

④ 표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 관련 자료 확보

- 표준화된 미숙과 복분자 추출물의 영양성분 분석의뢰 및 성적서 확보 : 열량, 탄수화물, 나트륨, 조지방, 조단백질, 수분, 조회분

시험·검사 항목	시험·검사 기준	시험·검사 결과	비고
열량(kcal)	기준없음	506.7	표기사항 없음
탄수화물(g/100g)	기준없음	76.8	표기사항 없음
나트륨(mg/100g)	기준없음	133.0	표기사항 없음
조지방(g/100g)	기준없음	0.3	표기사항 없음
조단백질(g/100g)	기준없음	5.4	표기사항 없음
수분(g/100g)	기준없음	91.4	표기사항 없음
조회분(g/100g)	기준없음	35.4	표기사항 없음

관남생물산업진흥원  
 시험·검사·분석·개발  
 식품산업연구센터  
 서울특별시 관악구 신림동 111-1번지  
 TEL: 02-810-0111 FAX: 02-810-0112  
 E-MAIL: gns@kns.or.kr

<미숙과 복분자5%주정추출분말 영양성분성적서>

- 표준화된 가수분해황칠 추출물의 영양성분 분석의뢰 및 성적서 확보 : 열량, 탄수화물, 나트륨, 조지방, 조단백질, 수분, 조회분





- 표준화된 가수분해 황칠 추출물의 유해성분 분석의뢰 및 성적서 확보 : 3 lot 에 대한 납, 총비소, 카드뮴, 총수은, 대장균군, 성장, 농약성분 58종 확보

제 122121221212 호  
문자번호

### 시험·검사성적서

계량부	가수분해황칠추출물	주요성분 (주요성분 1종)	
주요성분	주요성분 1종	주요성분 2종	주요성분 3종
주 소	한국농수산식품안전관리공단 (KAFS)		
계약번호	KT-122121221212	발주처명	한국농수산식품안전관리공단
발주처명	한국농수산식품안전관리공단	발주처 주소	122121221212

해당계 부위(양자)에 시험·검사결과를 기재하는 다음과 같습니다.  
 시험 - 검사 항목 : 2021-01-01  
 시험 - 검사 방법 : KAFS-01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사기준
2021-01-01	2021-01-01	2021-01-01
2021-01-02	2021-01-02	2021-01-02
2021-01-03	2021-01-03	2021-01-03
2021-01-04	2021-01-04	2021-01-04
2021-01-05	2021-01-05	2021-01-05
2021-01-06	2021-01-06	2021-01-06
2021-01-07	2021-01-07	2021-01-07
2021-01-08	2021-01-08	2021-01-08
2021-01-09	2021-01-09	2021-01-09
2021-01-10	2021-01-10	2021-01-10
2021-01-11	2021-01-11	2021-01-11
2021-01-12	2021-01-12	2021-01-12
2021-01-13	2021-01-13	2021-01-13
2021-01-14	2021-01-14	2021-01-14
2021-01-15	2021-01-15	2021-01-15
2021-01-16	2021-01-16	2021-01-16
2021-01-17	2021-01-17	2021-01-17
2021-01-18	2021-01-18	2021-01-18
2021-01-19	2021-01-19	2021-01-19
2021-01-20	2021-01-20	2021-01-20
2021-01-21	2021-01-21	2021-01-21
2021-01-22	2021-01-22	2021-01-22
2021-01-23	2021-01-23	2021-01-23
2021-01-24	2021-01-24	2021-01-24
2021-01-25	2021-01-25	2021-01-25
2021-01-26	2021-01-26	2021-01-26
2021-01-27	2021-01-27	2021-01-27
2021-01-28	2021-01-28	2021-01-28
2021-01-29	2021-01-29	2021-01-29
2021-01-30	2021-01-30	2021-01-30
2021-01-31	2021-01-31	2021-01-31
2021-02-01	2021-02-01	2021-02-01
2021-02-02	2021-02-02	2021-02-02
2021-02-03	2021-02-03	2021-02-03
2021-02-04	2021-02-04	2021-02-04
2021-02-05	2021-02-05	2021-02-05
2021-02-06	2021-02-06	2021-02-06
2021-02-07	2021-02-07	2021-02-07
2021-02-08	2021-02-08	2021-02-08
2021-02-09	2021-02-09	2021-02-09
2021-02-10	2021-02-10	2021-02-10
2021-02-11	2021-02-11	2021-02-11
2021-02-12	2021-02-12	2021-02-12
2021-02-13	2021-02-13	2021-02-13
2021-02-14	2021-02-14	2021-02-14
2021-02-15	2021-02-15	2021-02-15
2021-02-16	2021-02-16	2021-02-16
2021-02-17	2021-02-17	2021-02-17
2021-02-18	2021-02-18	2021-02-18
2021-02-19	2021-02-19	2021-02-19
2021-02-20	2021-02-20	2021-02-20
2021-02-21	2021-02-21	2021-02-21
2021-02-22	2021-02-22	2021-02-22
2021-02-23	2021-02-23	2021-02-23
2021-02-24	2021-02-24	2021-02-24
2021-02-25	2021-02-25	2021-02-25
2021-02-26	2021-02-26	2021-02-26
2021-02-27	2021-02-27	2021-02-27
2021-02-28	2021-02-28	2021-02-28
2021-02-29	2021-02-29	2021-02-29
2021-03-01	2021-03-01	2021-03-01
2021-03-02	2021-03-02	2021-03-02
2021-03-03	2021-03-03	2021-03-03
2021-03-04	2021-03-04	2021-03-04
2021-03-05	2021-03-05	2021-03-05
2021-03-06	2021-03-06	2021-03-06
2021-03-07	2021-03-07	2021-03-07
2021-03-08	2021-03-08	2021-03-08
2021-03-09	2021-03-09	2021-03-09
2021-03-10	2021-03-10	2021-03-10
2021-03-11	2021-03-11	2021-03-11
2021-03-12	2021-03-12	2021-03-12
2021-03-13	2021-03-13	2021-03-13
2021-03-14	2021-03-14	2021-03-14
2021-03-15	2021-03-15	2021-03-15
2021-03-16	2021-03-16	2021-03-16
2021-03-17	2021-03-17	2021-03-17
2021-03-18	2021-03-18	2021-03-18
2021-03-19	2021-03-19	2021-03-19
2021-03-20	2021-03-20	2021-03-20
2021-03-21	2021-03-21	2021-03-21
2021-03-22	2021-03-22	2021-03-22
2021-03-23	2021-03-23	2021-03-23
2021-03-24	2021-03-24	2021-03-24
2021-03-25	2021-03-25	2021-03-25
2021-03-26	2021-03-26	2021-03-26
2021-03-27	2021-03-27	2021-03-27
2021-03-28	2021-03-28	2021-03-28
2021-03-29	2021-03-29	2021-03-29
2021-03-30	2021-03-30	2021-03-30
2021-03-31	2021-03-31	2021-03-31

시험·검사항목	시험·검사 결과	시험·검사기준
2021-01-01	2021-01-01	2021-01-01
2021-01-02	2021-01-02	2021-01-02
2021-01-03	2021-01-03	2021-01-03
2021-01-04	2021-01-04	2021-01-04
2021-01-05	2021-01-05	2021-01-05
2021-01-06	2021-01-06	2021-01-06
2021-01-07	2021-01-07	2021-01-07
2021-01-08	2021-01-08	2021-01-08
2021-01-09	2021-01-09	2021-01-09
2021-01-10	2021-01-10	2021-01-10
2021-01-11	2021-01-11	2021-01-11
2021-01-12	2021-01-12	2021-01-12
2021-01-13	2021-01-13	2021-01-13
2021-01-14	2021-01-14	2021-01-14
2021-01-15	2021-01-15	2021-01-15
2021-01-16	2021-01-16	2021-01-16
2021-01-17	2021-01-17	2021-01-17
2021-01-18	2021-01-18	2021-01-18
2021-01-19	2021-01-19	2021-01-19
2021-01-20	2021-01-20	2021-01-20
2021-01-21	2021-01-21	2021-01-21
2021-01-22	2021-01-22	2021-01-22
2021-01-23	2021-01-23	2021-01-23
2021-01-24	2021-01-24	2021-01-24
2021-01-25	2021-01-25	2021-01-25
2021-01-26	2021-01-26	2021-01-26
2021-01-27	2021-01-27	2021-01-27
2021-01-28	2021-01-28	2021-01-28
2021-01-29	2021-01-29	2021-01-29
2021-01-30	2021-01-30	2021-01-30
2021-01-31	2021-01-31	2021-01-31
2021-02-01	2021-02-01	2021-02-01
2021-02-02	2021-02-02	2021-02-02
2021-02-03	2021-02-03	2021-02-03
2021-02-04	2021-02-04	2021-02-04
2021-02-05	2021-02-05	2021-02-05
2021-02-06	2021-02-06	2021-02-06
2021-02-07	2021-02-07	2021-02-07
2021-02-08	2021-02-08	2021-02-08
2021-02-09	2021-02-09	2021-02-09
2021-02-10	2021-02-10	2021-02-10
2021-02-11	2021-02-11	2021-02-11
2021-02-12	2021-02-12	2021-02-12
2021-02-13	2021-02-13	2021-02-13
2021-02-1		

제 : 10011122001 호  
공시번호 : **시험-검사성적서**

발주처	가수분해물분말추출분말	제출업체 (내부구명)	
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	소재지	충청남도
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물

제출자가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다.  
시험 - 검사 결과값 : 2010-01-11  
시험 - 검사 방법 : 미정  
검사뢰뢰한 품 목명칭 : 미정

시험 - 검사항목	시험 - 검사 결과	시험 - 검사 방법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.010 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법

본 시험은 제출자 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.

2010년 1월 11일  
**한국기술식품연구원**

<가수분해황칠 열수추출분말 유해성분성적서>

- 미숙과복분자5%주정추출분말의 지표성분 ellagic acid의 함량 표준화 공인성적서 확보(3 lot)

제 : 10011122001 호  
공시번호 : **시험-검사성적서**

발주처	가수분해물분말추출분말	제출업체 (내부구명)	
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	소재지	충청남도
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물

제출자가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다.  
시험 - 검사 결과값 : 2010-01-11  
시험 - 검사 방법 : 미정  
검사뢰뢰한 품 목명칭 : 미정

시험 - 검사항목	시험 - 검사 결과	시험 - 검사 방법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.010 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법

본 시험은 제출자 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.

2010년 1월 11일  
**한국기술식품연구원**

제 : 10011122001 호  
공시번호 : **시험-검사성적서**

발주처	가수분해물분말추출분말	제출업체 (내부구명)	
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	소재지	충청남도
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물
발주처 주 소	가수분해물분말 제조업체 (주) (충청남도 14호)	발주처명	가수분해물

제출자가 우리 연구원에 시험-검사뢰뢰한 결과는 다음과 같습니다.  
시험 - 검사 결과값 : 2010-01-11  
시험 - 검사 방법 : 미정  
검사뢰뢰한 품 목명칭 : 미정

시험 - 검사항목	시험 - 검사 결과	시험 - 검사 방법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.010 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법
수분 함량 (%)	0.000 (mg/kg)	중량법

본 시험은 제출자 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.  
본 시험의 결과는 시험 - 검사뢰뢰한 결과에 따라 실시되었습니다.

2010년 1월 11일  
**한국기술식품연구원**





**㉔ 콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화**

- 미숙과복분자5%주정추출물이 함유된 건강기능식품 개발



제품명 : 딤트 3일  
 인허가번호 : 20040020041  
 품목제조번호 : 20040020041283  
 제조사 : 노비스바이오(주)  
 허가일자 : 2018-03-07  
 유통기한(일수) : 제조일로부터 24개월까지  
 2018년 매출액 : 492,174,998 원



제품명 : 딤트 3일 스트롱  
 인허가번호 : 20040020041  
 품목제조번호 : 20040020041320  
 제조사 : 노비스바이오(주)  
 허가일자 : 2018-09-21  
 유통기한(일수) : 제조일로부터 24개월까지  
 매출증빙 : 발주서 첨부

**발 주 서**

한국영양제제약품연구원(주) 대표이사 귀하      발주번호 : 2018-01-11

주관번호	013-027-4300	담당자	유시영	부호	
TEL	013-027-4300	담당자	유시영	부호	
FAX	013-027-4308	담당자	유시영	부호	
주소	충청남도 천안시 동남구 천안대로 98(삼우동1리)      서울특별시 강남구 테헤란로 1112호				

다음과 같이 시제 및 기증제품을 발주합니다. 기증 내 용량과 납품시각 주사가 반영됩니다.

NO	품명	수량	단위	비고	일수	금액	비고
1	딤트 3일 스트롱 (5g x 30캡)	150kg	kg	2018년 1월 11일	24개월	492,174,998 원	기증 제품 수령
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
합계		150kg					

※ 제품당 인허가 번호, KFDA번호 및 2018년 3월 14일까지 유효한 시제용 5g 스트롱 30캡 제품 150kg를 기증하여 수령한 금액 4,921,749,998 원입니다.

**주식회사 대표이사**  
 사정개발팀장 : 010-97-40026      연락처 : 010-97-40026  
 주 소 : 서울특별시 강남구 테헤란로 1112호(삼우동1리)      서울특별시 강남구 테헤란로 1112호  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026

**발 주 서**

한국영양제제약품연구원(주) 대표이사 귀하      발주번호 : 2018-09-21

주관번호	013-027-4300	담당자	유시영	부호	
TEL	013-027-4300	담당자	유시영	부호	
FAX	013-027-4308	담당자	유시영	부호	
주소	충청남도 천안시 동남구 천안대로 98(삼우동1리)      서울특별시 강남구 테헤란로 1112호				

다음과 같이 시제 및 기증제품을 발주합니다. 기증 내 용량과 납품시각 주사가 반영됩니다.


NO	품명	수량	단위	비고	일수	금액	비고
1	딤트 3일 스트롱 (5g x 30캡)	150kg	kg	2018년 9월 21일	24개월		기증 제품 수령
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
합계		150kg					

※ 제품당 인허가 번호, KFDA번호 및 2018년 9월 21일까지 유효한 시제용 5g 스트롱 30캡 제품 150kg를 기증하여 수령한 금액 4,921,749,998 원입니다.


**주식회사 대표이사**  
 사정개발팀장 : 010-97-40026      연락처 : 010-97-40026  
 주 소 : 서울특별시 강남구 테헤란로 1112호(삼우동1리)      서울특별시 강남구 테헤란로 1112호  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026  
 김    예 : 유시영      연락처 : 010-97-40026

<건강기능식품 개발 및 사업화(매출예정) 증빙>

㉔ 콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 혼합한 복합 추출물을 이용한 콜레스테롤 개선 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화



**제품명 :** 콜다운  
**성분 시 주의사항 :** ① 특이제일 및 고다 섭취 시 알레르기 등 발생 우려가 있으니 성분 및 첨가물을 확인하시고 섭취하시기 바랍니다. ② 저염 개봉 또는 섭취 시 포장에 의해 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오. ③ 영유아 및 임산부는 제품을 드시기 전 의사와 상담하시기 바랍니다. ④ 성체가 기도에 걸릴 수 있으니 섭취 시 유의하십시오. ⑤ 이 제품은 난류계란, 우유, 버섯, 쌀, 대두, 밀, 고등어, 게, 새우, 돼지고기, 복숭아, 토마토, 아황산염, 조두, 쇠고기, 우유, 어, 조개류, 전복, 동굴, 포항, 잣을 사용한 과자와 같은 제조사에서 제조하고 있습니다.



보건부령 : 제14891-999-4829-41호  
 20040020041327 호  
**건강기능식품 품목제조신고증**  
 ○ 영문허가번호 : 2004000041 호  
 ○ 품 소 명 : 콜레스테롤개선복합추출물  
 ○ 소 명 자 : 충청북도 괴성군 괴성읍 1999-27  
 ○ 제조업 종류 : 건강기능식품제조업  
 ○ 품 소 명 : 콜다운 (유형·종류)  
 제조방법 : 분말과 과립과 액상·포용액 형태·기타(구) (유형·작성)  
 「건강기능식품의 안전성 평가」 제7조와 같은 법 시행규칙 제69조에 따라 건강기능식품 품목제조신고증 수리함니다.  
 2014년 10월 29일  
 대전지방식품의약품안전청장

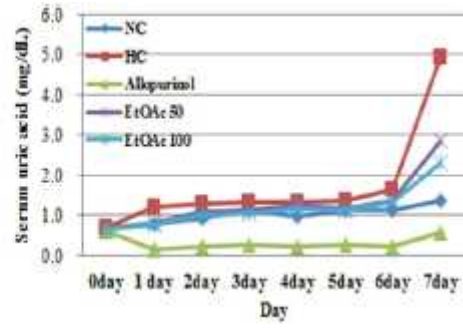
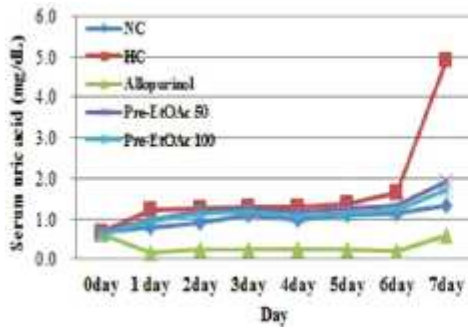
발주서				일자	번호	과목	금액(원)
부 호	내원스콜라사	사업자번호	120-85-4588				
명 소	영양영 건강성	상 호	내원스콜라사 04호사				
영주소	25188 1동 17호	주 소	경기도 고양시 대정동 239-1				
대표자	정민정 대표이사	영 인	정민정				
보사번호	02799 1호	발 실 내					
Tel		Tel	010-4394-4881	Fax		021-784-4189	
구분	명 소	수량	단위	단가(원)	금액	비고	합계(원)
1	콜 C100	500mg x 100개 67개	2,340	7,368	46,158,000	[무기해당사항]	46,158,000
	합 계			14,158,000	14,200,000		

**7] 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 *in vivo* 기전 규명**

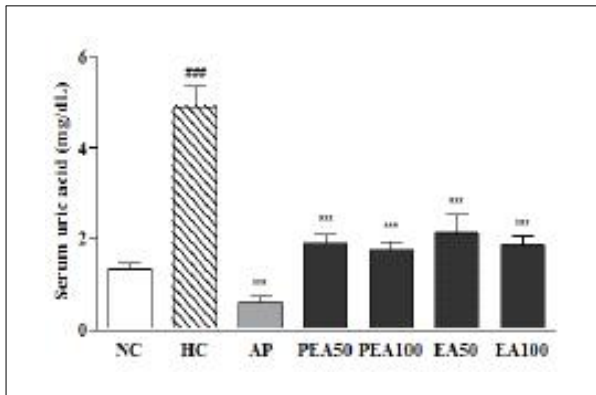
- 복분자 분획물의 *in vivo* 레벨에서의 요산 축적억제 및 배출촉진 효과는 고요산혈증 유도 마우스모델을 이용하여 확인함. 요산분해억제제인 potassium oxonate 280mg/kg을 정상마우스에 복강주사하여 고요산혈증을 유도함. 동물실험실의 사육조건은 온도 23±1℃, 습도 45±5%, 명암은 12시간 주기로 자동 조명 조절, 물과 식이는 자유롭게 섭취함.
- 실험에 사용한 동물군은 총 7개 군으로 분류하였으며, 정상군(NC), 고요산혈증 유도군(HC), 양성대조군으로 알로푸리놀 10mg/kg 투여군 및 복분자 미숙과 분획물을 처리한 4개 실험군으로 이용함. 4개 실험군은 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 potassium oxonate 처리 3일 전에 투여한 군(Pre-EtOAc)과 potassium oxonate 처리한 다음 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 투여한 군(EtOAc)으로 분류하고, 각 실험군은 50mg/kg 및 100mg/kg 의 농도로 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 각각 처리함.
- 알로푸리놀 및 복분자 미숙과 분획물은 경구투여함. 7일동안 안와채혈하여 요산수치를 측정하였으며, 7일째 되는 날 전혈채혈과 오줌 및 장기(간과 신장)를 적출함.
- 7일동안 요산수치를 측정하여 혈중요산 변화를 관찰한 결과는 다음과 같으며, 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 처리한 4개 실험군에서 모두 혈중 요산이 감소한 것으로 나타났으며, 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 potassium oxonate 처리 3일 전에 처리한 군(Pre-EtOAc)이 보다 우수한 효과를 나타냄.

<고요산혈증 유도 동물모델에서 7일동안 혈중요산 변화 관찰 결과>

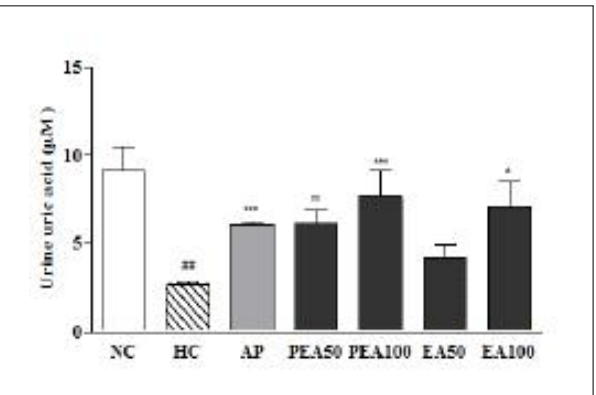
	NC	HC	Allopurinol	Pre-EtOAc 50mg/kg	Pre-EtOAc 100mg/kg	EtOAc 50mg/kg	EtOAc 100mg/kg
0day	0.683±0.029	0.686±0.022	0.629±0.020	0.688±0.019	0.629±0.016	0.643±0.023	0.671±0.014
1day	0.783±0.025	1.229±0.073	0.157±0.008	0.988±0.063	0.963±0.024	0.829±0.026	0.786±0.027
2day	0.920±0.055	1.275±0.053	0.243±0.008	1.188±0.036	1.133±0.084	1.100±0.036	1.029±0.043
3day	1.120±0.05	1.314±0.03	0.257±0.01	1.240±0.03	1.180±0.04	1.129±0.040	1.057±0.037
4day	0.97±0.020	1.31±0.085	0.24±0.008	1.180±0.053	1.08±0.035	1.260±0.050	1.186±0.050
5day	1.117±0.045	1.386±0.062	0.257±0.011	1.271±0.067	1.157±0.078	1.186±0.054	1.150±0.068
6day	1.133±0.023	1.638±0.052	0.229±0.007	1.325±0.032	1.225±0.040	1.371±0.028	1.343±0.045
7day	1.350±0.049	4.920±0.196	0.600±0.058	1.900±0.082	1.740±0.125	2.860±0.193	2.320±0.307



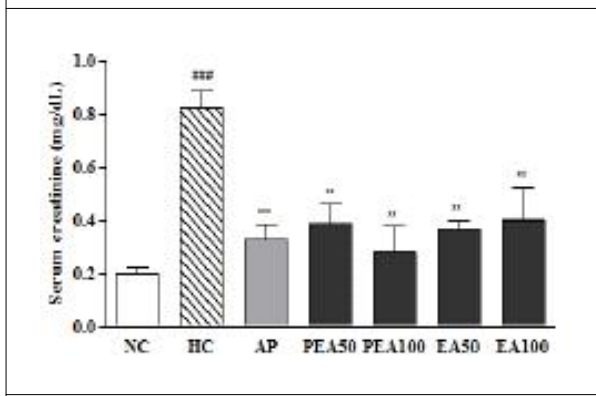
- 7일째 되는 날의 전혈채혈 및 오줌 분석은 다음 방법으로 수행함. 7일간 실험식이를 경구투여 한 후 종료일에 실험동물을 에틸에테르로 마취하여 심장에서 채혈하고, 채혈된 혈액은 실온에서 1시간 두었다가 4,000rpm에서 20분간 원심분리 한 혈청을 분석시료로 사용하였다. 혈청의 요산, BUN, 크레아티닌(Creatinin)을 자동 혈액분석기(DRI-CHEM, 4000i, FUGIFILM, Tokyo, Japan)로 측정함. 오줌에서 요산과 크레아티닌 및 FEUA 측정은 Cayman 회사의 kit를 이용하여 측정함.



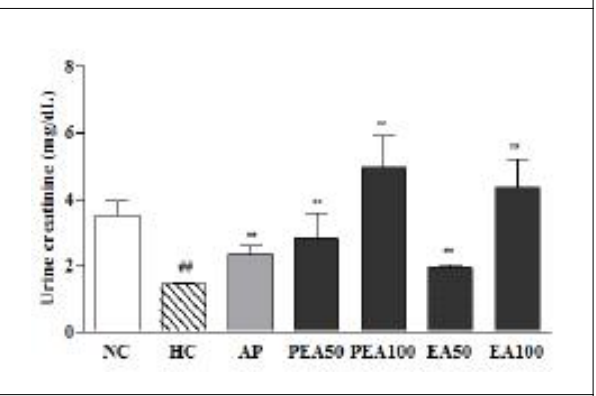
혈중 요산 농도 측정



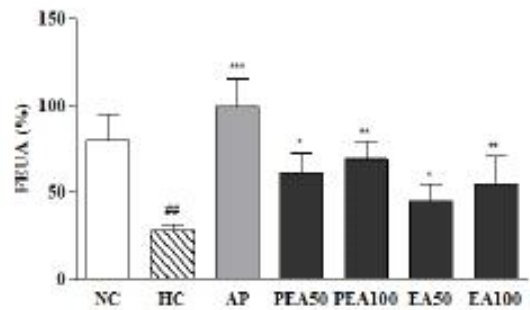
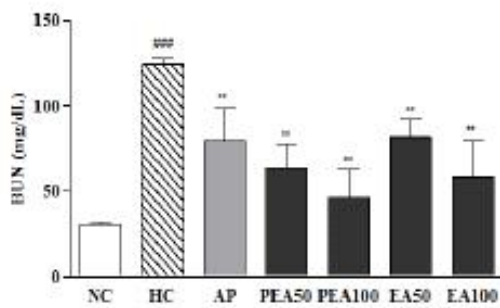
오줌에서 요산 농도 측정



혈중 크레아티닌 농도 측정



오줌에서 크레아티닌 농도 측정



혈중 BUN 농도 측정

요산분획배출율 (% FEUA)

<혈액 및 소변내 요산, 크레아틴, BUN 측정 결과>

- 그 결과, 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물을 처리한 4개 실험군에서 모두 혈중 요산(A), 크레아티닌(B) 및 BUN(C) 수치가 감소한 것으로 나타났으며, 오줌으로 배출되는 요산(D) 및 크레아티닌(E) 수치를 증대시키는 것으로 나타남. 이를 통하여, 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물이 고요산혈증 유도 동물모델에서 혈중 요산, 크레아티닌 및 BUN 농도 억제 효과가 우수한 것을 확인함. 또한, 오줌에서 요산 및 크레아티닌 농도 증가 효과가 있으므로 요산배출효과가 우수함을 확인함.

- 적출 혈액(serum) 및 간을 대상으로는 잔틴 산화효소 활성을 측정한 결과, 복분자 미숙과 에틸아세테이트 분획물의 혈중 및 간에서의 잔틴 산화효소 억제능이 우수하므로 요산생성을 억제하는 효과가 있는 것을 확인함.

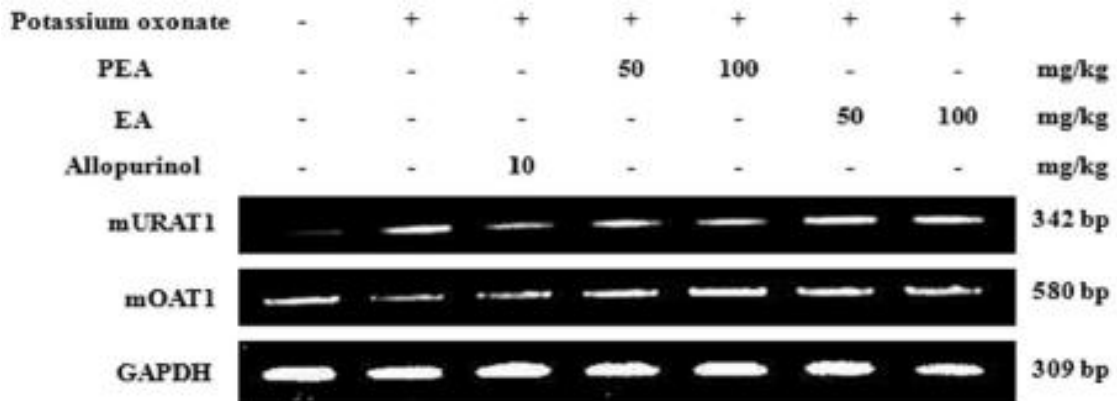
<혈액과 간에서 XOD활성 측정 결과 (7day)>

구분	복분자 미숙과 분획물 처리농도 (mg/kg)	잔틴 산화효소(XOD) 활성	
		혈액 (nmol/min/ml)	간 (nmol/min per mg protein)
NC	-	1.963 ± 0.038	13.430 ± 0.51
HC	-	2.220 ± 0.074 *	20.101 ± 0.03 ***
AP	10	1.064 ± 0.065 ***	12.860 ± 0.40 ***
PEA50	50	1.692 ± 0.041 *	14.735 ± 0.85 *
PEA100	100	1.318 ± 0.073 **	11.773 ± 0.58 ***
EA50	50	2.596 ± 0.033	17.399 ± 0.81
EA100	100	1.597 ± 0.053 *	12.296 ± 0.75 **

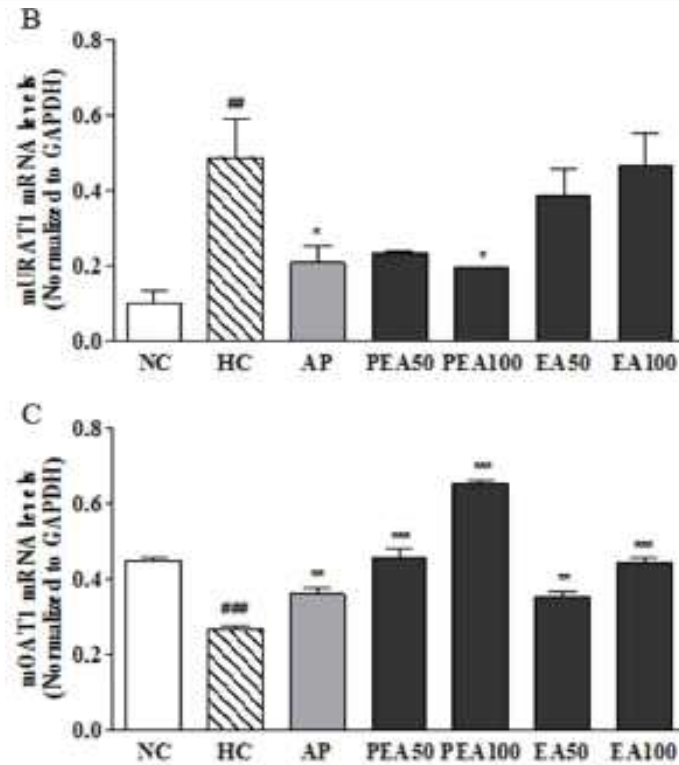
- 적출 신장조직을 대상으로는 URAT1과 OAT1의 mRNA 및 단백질의 발현율을 각각 확인하였다. URAT1과 OAT1의 mRNA 발현을 확인은 RT-PCT를 수행하여 확인함. total RNA 분리는 easy-BLUETM Total RNA Extraction kit 의 protocol 방법대로 진행하였다. RT-PCR을 수행하기 위하여 사용한 프라이머는 주식회사 바이오니아에 의뢰하여 주문 합성함.

- URAT1의 정방향 프라이머 (forward primer:5'-GCTACCAGAATCGGCACGCT-3') 및 역방향 프라이머 (reverse primer: 5'-CACCGGGAAGTCCACAATCC-3'), OAT1의 정방향 프라이머 (forward primer:5'-ACGGGAAACAAGAAGAGGG-3') 및 역방향 프라이머 (reverse primer: 5'-AAGAGAGGTATGGAGGGGTAG-3') 그리고 GAPDH 의 정방향 프라이머 (forward primer: 5'-AGATCCACAACGGATAACATT-3') 및 역방향 프라이머 (reverse primer' 5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3') 를 사용함.

- cDNA 합성을 위하여 바이오니아회사의 RT PreMix를 사용함. RT PreMix에 total RNA 1.0 µg과 oligodT18 및 DEPC-DW를 넣은 다음 42°C, 60분 및 94°C, 5분 반응시켜 cDNA를 합성, cDNA 가 포함된 RT 혼합액 5 µl를 바이오니아회사의 PCR PreMix 에 넣고 TNF-alpha 정방향 프라이머와 역방향 프라이머를 넣어 PCR을 수행함(95°C에서 30 초, 55°C에서 30초, 72°C에서 1분을 30번 반복). 유전자의 발현상의 차이는 1.5% agarose gel에 전기 영동하여 확인함. URAT1과 OAT1의 mRNA 발현을 분석 결과는 다음과 같 음.



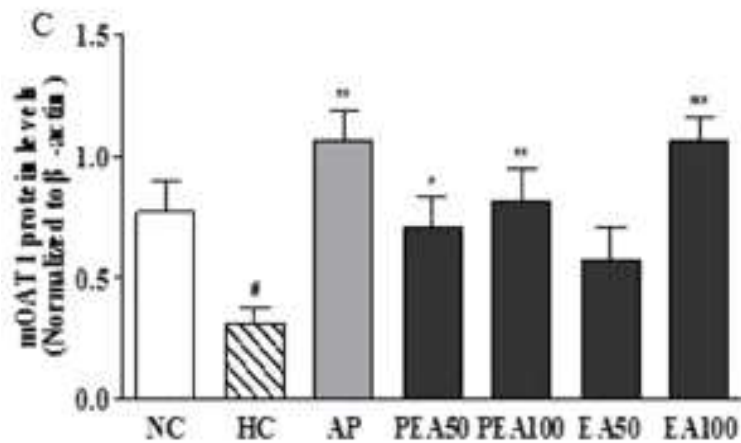
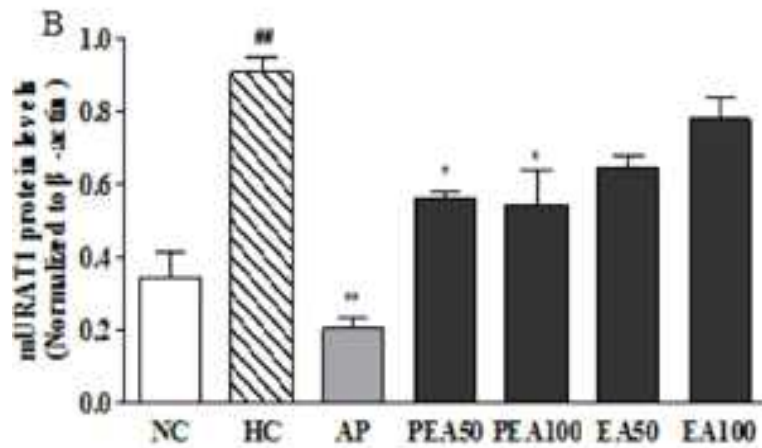
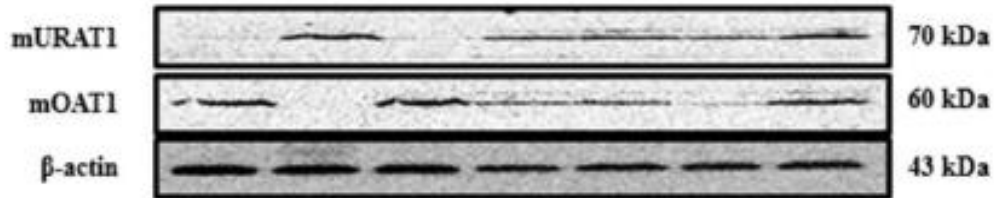




- 신장 조직으로 URAT 및 OAT1의 mRNA 확인결과 복분자 미숙과 추출물이 에틸아세테이트 분획물은 요산의 분비에 관여하는 OAT1 활성 및 요산의 재흡수에 관여하는 URAT1을 억제하여 요산의 배설요과가 우수한 것을 확인

- URAT1과 OAT1의 단백질 발현율은 western blotting을 수행하여 확인. 면역블로팅 (Immunoblotting)은 10% SDS-PAGE gel를 사용하여 120V에서 1시간 30분 내지 2시간 동안 전기영동을 하였으며, NC 멤브레인을 사용하여 4℃에서 300mM에서 1시간 30분동안 트랜스퍼함. 단백질이 트랜스퍼 된 NC 멤브레인을 5% skim milk를 포함한 blocking buffer에서 24시간동안 4℃상에서 rocker를 사용하여 항체의 non-specific binding을 blocking 한 후, TBS-T 에 15분 간격으로 2번 워싱함. 1차 항체는 5% skim milk 포함된 TBS-T 용액에 URAT1과 OAT1 (Santa cruz) 항체를 1:200 희석되게 첨가하여 1시간 반응하였으며, 완료 후 15분 간격으로 5번 워싱을 실시하고, 2차 항체 (anti-goat polyclonal-HRP, 1:5000 희석)를 상온에서 1시간 반응 시킨 후 Millipore 제품의 chemiluminescent HRP substrate A와 B 시약을 1:1로 혼합하여 멤브레인에 골고루 처리하여 단백질 발현 양상을 확인함.

Potassium oxonate	-	+	+	+	+	+	+	
PEA	-	-	-	50	100	-	-	mg/kg
EA	-	-	-	-	-	50	100	mg/kg
Allopurinol	-	-	10	-	-	-	-	mg/kg



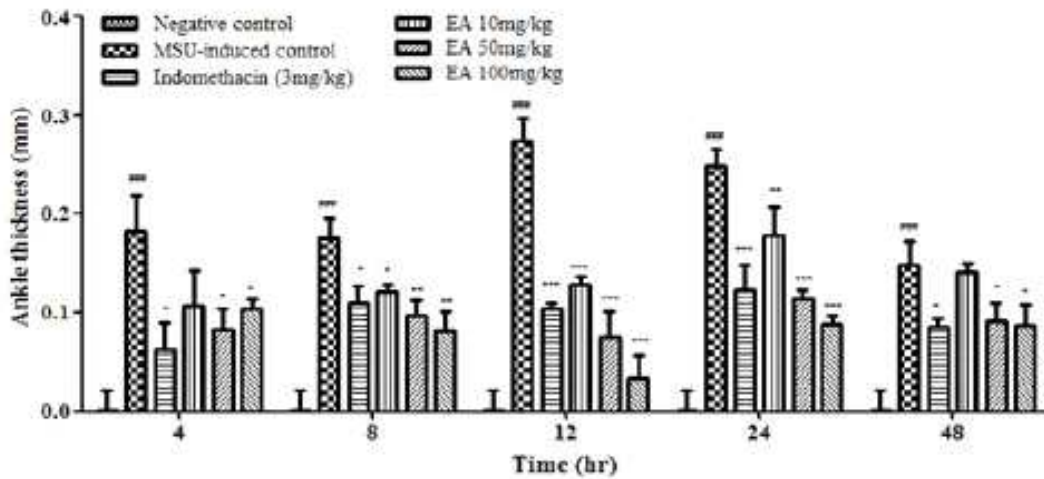
- 신장 조직으로 URAT 및 OAT1의 단백질 레벨 확인결과 복분자 미숙과 추출물이 에틸아세테이트 분획물은 요산의 분비에 관여하는 OAT1 활성 및 요산의 재흡수에 관여하는 URAT1을 억제하여 요산의 배설요과가 우수한 것을 확인함.

MSU crystal로 유도하는 통풍성 관절염 동물모델에서 복분자(미숙과) 70%주정의 에틸아세테이트층의 항염증 효과 확인

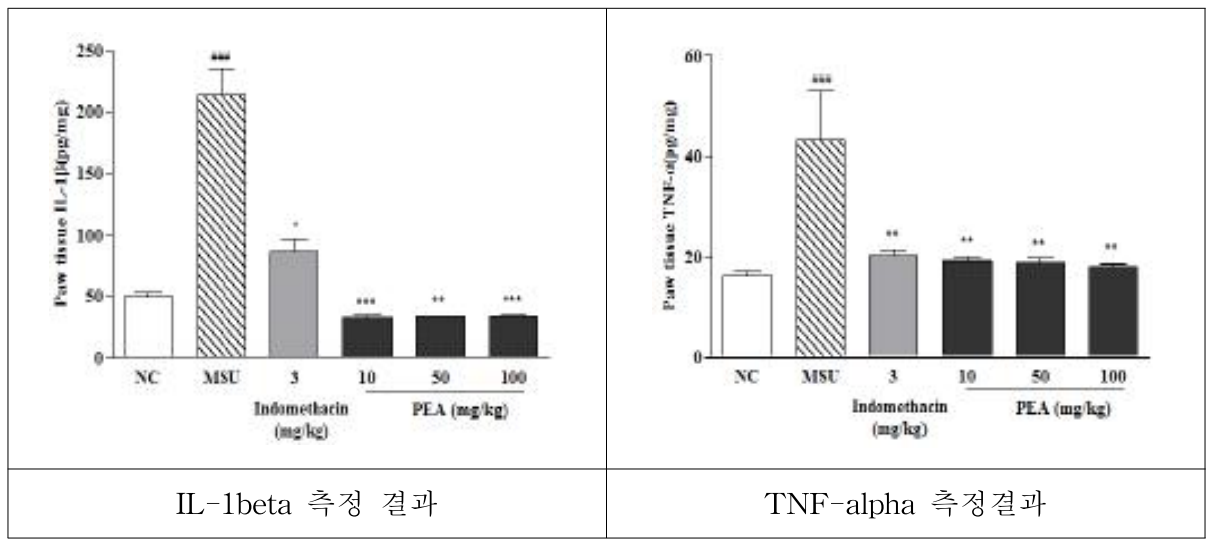
- MSU crystal로 유도하는 통풍성 관절염 동물모델에서 복분자 미숙과 70% 주정의 에

에틸아세테이트 분획물의 항염증 효과를 확인함. 복분자 미숙과 70% 주정의 에틸아세테이트 분획물은 복분자 미숙과 추출물의 제조를 위한 추출용매를 70% 주정을 사용한 것을 제외하고는 복분자 미숙과 5% 주정의 에틸아세테이트 분획물과 동일하게 제조함.

- 실험수행을 위한 동물군은 6개 군으로 분류하였으며, 정상군(Negative control), MSU crystal 투여군, 양성대조군 인도메타신(indomethacin) 3mg/kg 투여군, 복분자 에틸아세테이트층 10, 50 및 100 mg/kg 투여군으로 분류하여 약물을 투여. ICR 마우스의 발목에 MSU crystal을 피하주사 한 다음 4, 8, 12, 24, 48 시간에 발목 두께를 측정함. 48시간째에 발목 두께를 측정한 다음 발목 조직을 적출하여 lysis한 lysate를 IL-1beta와 TNF-alpha 레벨을 R&D systems ELISA kit 로 측정함. 그 결과, MSU crystal 유도 통풍성 관절염 동물모델에서 복분자 미숙과 추출물의 에틸아세테이트 분획물의 항염증 효과가 우수한 것을 확인함.



<통풍성 관절염 동물모델에서 ankle thickness 측정결과 >



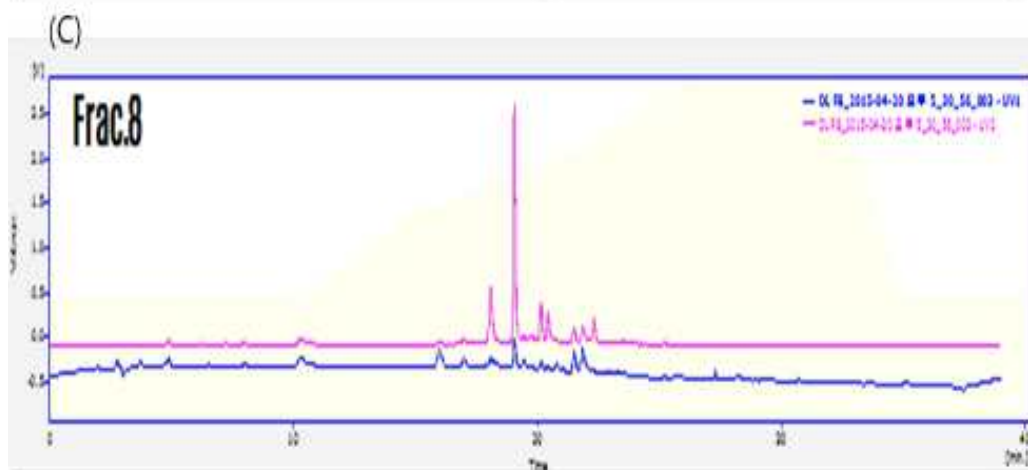
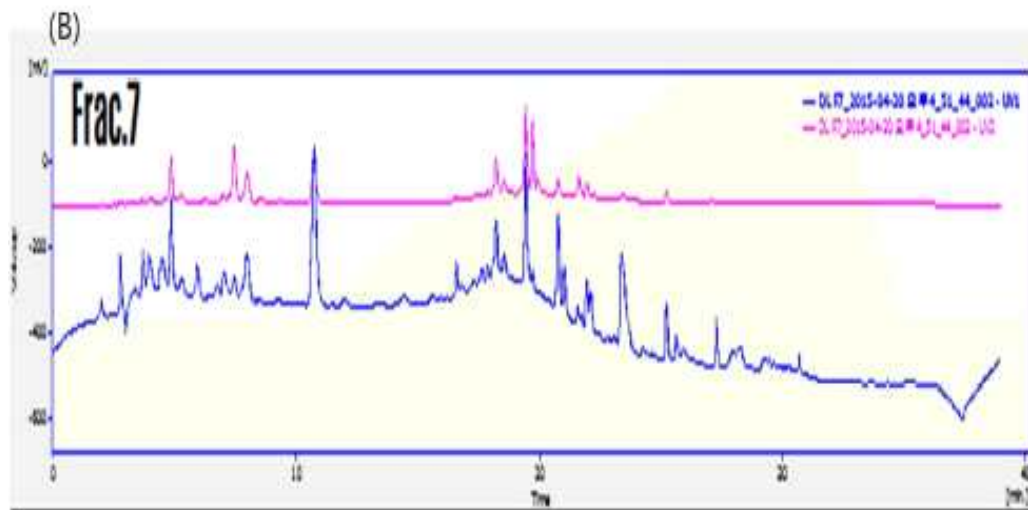
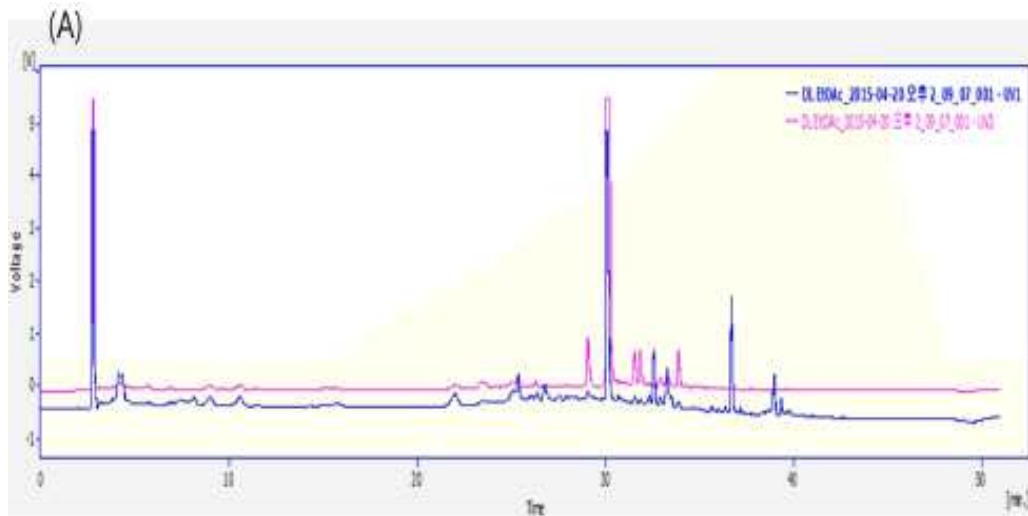
<ankle 조직으로 전염증성 사이토카인 측정 결과 >

**복분자 미숙과 분획물의 활성성분 분석**

- 복분자 미숙과 5% 주정 추출물의 에틸아세테이트 분획을 다음의 조건으로 크로마토그래피 수행하여 오픈컬럼물을 얻은 후 각 피크별 fraction에 대하여 잔틴 산화효소 저해능을 확인함.

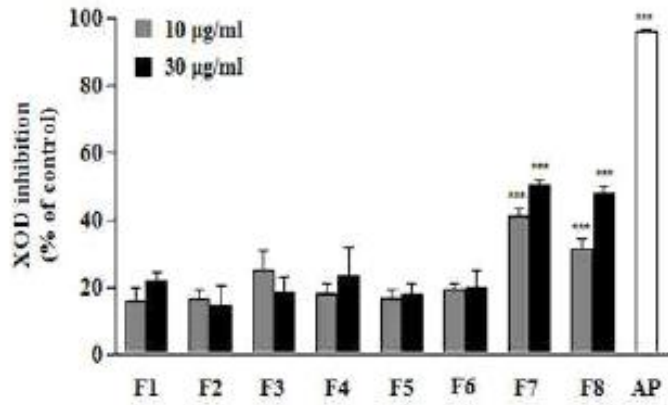
<오픈컬럼 조건>

오픈 컬럼 조건	컬럼충진	5×40cm; 63-200 $\mu$ m particle size, Merck, Darmstadt, Germany	
	용매조성	CHCl <sub>3</sub> /MeOH (100:1 to 0:1 ratios, each 1000 mL) 8개 fraction을 TLC profile을 바탕으로 총 8개의 분획물 획득	
HPLC 조건	컬럼	ZORBAX Eclipse XDB-C18	
	유속	1 ml/min	
	UV	254nm, 284nm	
	inject volumn	10 $\mu$ l	
	용매조건	MeOH / 0.1%(v/v) formic acid H <sub>2</sub> O	
	분(min)	MeOH (%)	H <sub>2</sub> O+0.1% formic acid (%)
	0	35	65
	10	35	65
	15	60	40
	22	80	20
	26	100	0
	32	100	0
	35	35	65
	39	35	65



(A); 복분자 미숙과 5% 주정 추출물의 에틸아세테이트 분획물, (B); 7번째 fraction, (C); 8번째 fraction의 HPLC 결과임.

<오픈컬럼물의 HPLC 분석 결과>



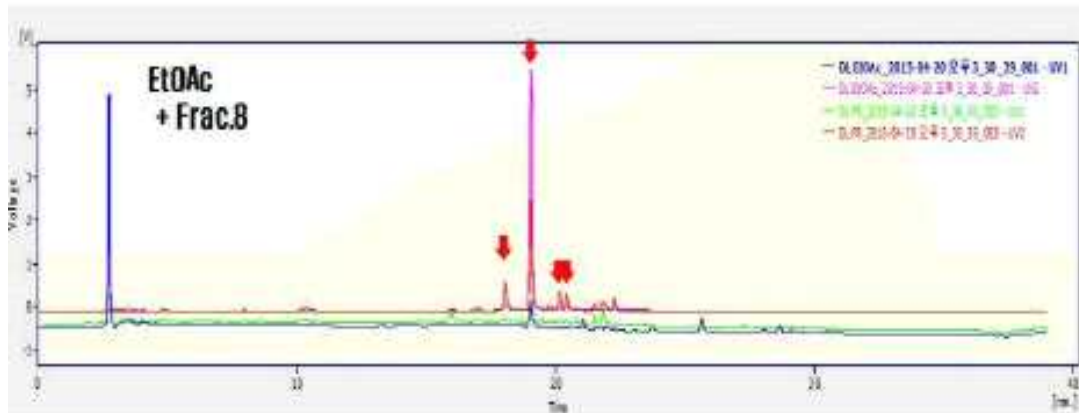
<활성 분획물 에틸아세테이트층의 오픈컬럼물 확보 및 XOD저해능 탐색>

- 확보한 오픈컬럼물의 잔틴 산화효소 저해능을 확인한 결과, 1 내지 8번 fraction 중에서 7번 및 8번 fraction의 잔틴 산화효소 활성 억제 저해능이 가장 우수한 것으로 나타났으며, 이를 토대로 복분자 미숙과 5% 주정 추출물의 에틸아세테이트 분획과 활성 오픈컬럼물 8번 fraction의 공통 활성 성분의 피크(peak)를 HPLC 결과를 이용하여 확인하고, LC-MS/MS를 이용하여 활성 성분의 화합물을 규명함. LC-MS/MS는 다음의 조건으로 수행함.

<LC-MS/MS 조건>

장비	6520 Accurate Q-TOF (Agilent Santa Clara, CA) mass spectrometer coupled to HPLC equipped with a UV-vis detector	
컬럼	Agilent Eclipse Plus C18 column (2.1 mm x 150 mm, 1.8 µm)	
용매조건	solvent (A) 0.1% formic acid in water/solvent (B) 0.1% formic acid in acetonitrile	
UV(detector)	254nm	
인젝트 볼륨	5 µl	
질량분석기 (mass spectra)	ESI source (Agilent Santa Clara, CA)	
분석조건	-질소를 시스(sheath)로, 보조가스(auxiliary gas) 및 헬륨은 충돌가스(collision gas)로 사용, 가열된 이송모세관 온도는 325°C -ESI MS 스펙트럼은 양이온 모드에서 얻었고, 3.5kV 분무 전압이 사용됨 -m/z 100 - 1,000 전체 스캔 모드에서 11L/분의 가스유량, 35psi 분무로 스캔 -활성 화합물은 C <sub>18</sub> 컬럼(Capcellpak-C <sub>18</sub> column, 5 µm, 250×4.6 mm; Shiseido, Japan)을 이용하여 HPLC 시스템으로 확인(Waters 2998 HPLC systems, USA)	
분(min)	solvent A (%)	solvent B (%)
0	97	3
10	97	3
30	50	50
45	10	90
50	97	3





<LC-MSMS를 이용한 활성 화합물 분석>

- 복분자 미숙과 5% 주정 추출물의 에틸아세테이트 분획의 UV1 및 UV2는 각각 파란색 및 분홍색으로, 활성 오픈컬럼물 8번 fraction의 UV1 및 UV2는 각각 녹색 및 붉은색으로 표기함. 공통 활성 성분의 피크는 화살표로 표기하였으며, 이에 포함되는 화합물의 구조를 확인함.

<p>Cinobufagin</p>	<p>Camptothecin</p>
<p>Thellungianol</p>	<p>2,6-nonadienol</p>
<p>Methyl eugenol</p>	

## 8] 미숙과 복분자 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 *in vitro* 효능 스크리닝

### <신경성 산화질소 합성효소(nNOS) 감소 효과 확인>

- 뇌혈관질환은 크게 뇌출혈 등에서 볼 수 있는 출혈성 뇌질환, 뇌혈관의 폐쇄 등에 의해 나타나는 허혈성 뇌질환 2종류로 크게 분류됨. 출혈성 뇌질환은 교통사고 등에 의해서 주로 나타나며, 허혈성 뇌질환은 주로 노령의 사람들에서 자주 나타나는 질환임.

- 허혈성 뇌질환은 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack) 및 소경색(lacune)등으로 세분할 수 있는데, 허혈성 뇌혈관질환은 주로 혈전과 색전 등에 의하여 뇌에 혈류를 공급하는 혈관에 병리학적 이상이 생긴 것임.

- 대뇌에 일시적인 뇌허혈이 유발되는 경우, 산소와 포도당의 공급이 차단되고 신경세포에서 ATP 감소 및 부종(edema)이 발생되어, 결국 뇌의 광범위한 손상이 유발됨. 신경세포의 사멸은 뇌허혈이 있을 후 상당한 시간이 경과된 후에 나타나는데, 이를 지연성 신경세포사(delayed neuronal death)라고 함.

- 지금까지 가장 많은 사람들이 받아들이는 뇌허혈에 의한 신경세포사 기전 중에는 뇌허혈에 의해서 세포 바깥에 과도한 글루타메이트 (glutamate)가 축적되게 되며, 이러한 글루타메이트가 세포내로 유입되어 결국 과도한 세포내 칼슘의 축적으로 신경세포사가 유발된다는 흥분성 신경세포사 기전이 있음. 이러한 기전 연구를 바탕으로 뇌허혈시에 나타나는 신경세포사를 효과적으로 억제하는 물질을 탐색하거나, 물질에 대한 기전을 밝히는 연구가 수행되고 있으나, 아직까지 효과적으로 뇌허혈에 의한 신경세포사를 억제하는 물질은 거의 없는 실정임.

- NO는 혈관 평활근을 이완시켜 혈관을 확장함으로써 혈압을 조절하여 고혈압을 예방하고, 뇌졸중과 심장발작을 유발하는 혈전 형성을 예방하고, 혈관을 부드럽게 하여 동맥경화증을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 NO는 L-아르기닌(L-arginine)이 NOS 합성효소(Nitric Oxide Synthase)에 의해 분해되어 생성됨.

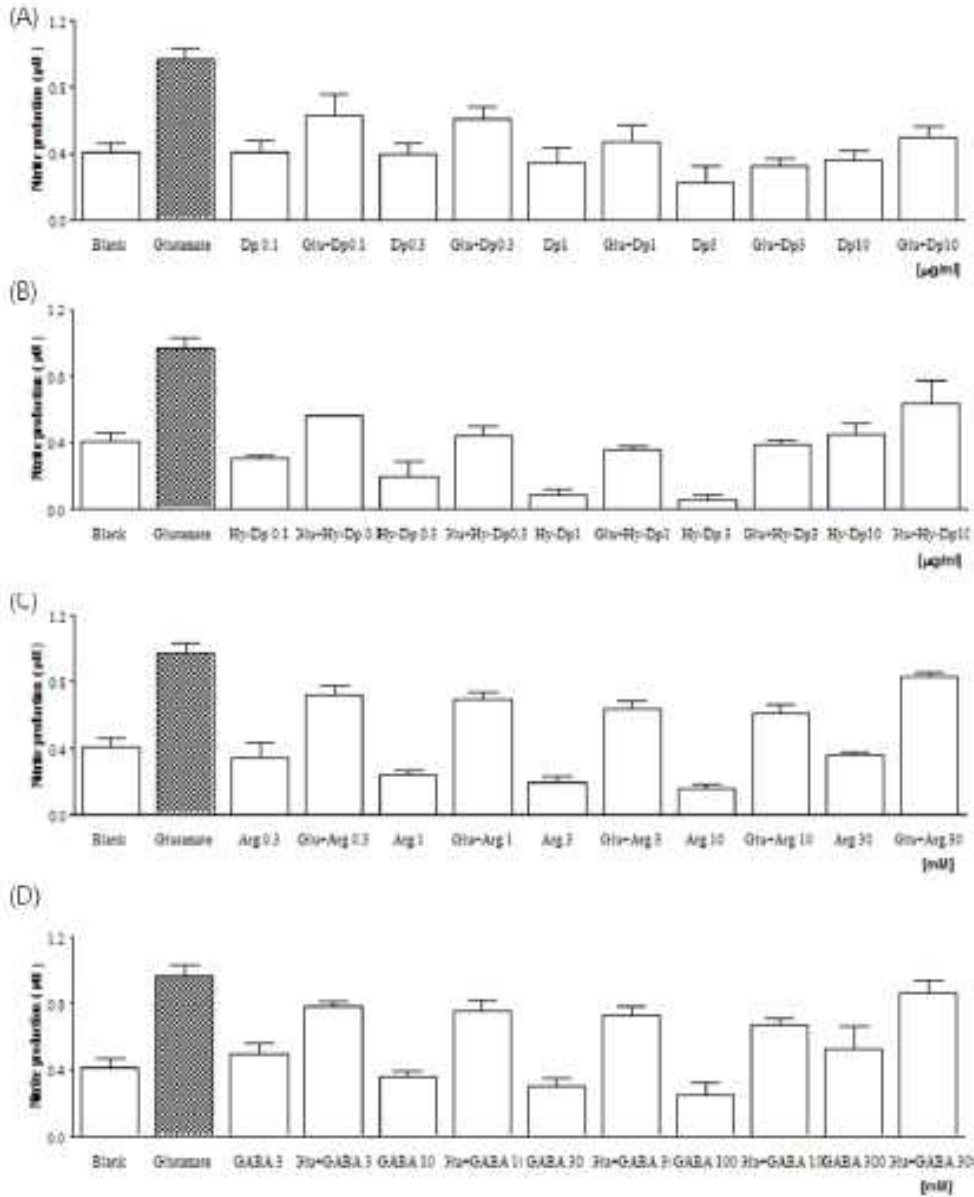
- 감마아미노산부티르산(Gamma-Amino Butyric Acid; 이하 GABA라 함)은 비단백질 아미노산의 일종으로 포유류의 신경전달물질이다. 뇌의 혈류를 개선하고 혈관중추에 작용하여 항이노호르몬의 분비를 억제하고 혈관을 확장시켜 혈관을 낮춤으로 고혈압을 예방하는 효과가 보고됨.

- 신경성 산화질소 합성효소(nNOS) 측정실험은 Nitric Oxide Assay Kit (Colorimetric)(ab65328, Cambridge, UK)를 이용하였다. 신경성 산화질소 합성효소(nNOS) 측정실험을 위해 임신한 백서 20~21일령(SD rat)의 태아에게서 cortex를 분리하여 초대배양을 실시하여 사용함.

- Nitric Oxide Assay Kit로 두 가지 단계를 거쳐 아질산염을 측정함. 먼저 질산 환원효소를 이용하여 질산염을 아질산염으로 전환시키고, 이후 변환된 아질산염은 보라색으로 색 변환이 되는 Griess reagent를 사용하여 540nm에서 흡광도를 측정하여 정량화함. 실험대조군으로써 글루탐산염(1mM)을 초대배양한 cortex 세포에 5분 동안 처리 후 세척

하고, 다시 24시간 배양 후 kit를 통해 측정하였으며 농도는 standard curve를 이용하여 최종 확인함.

- 아르기닌과 가바함량이 증폭된 가수분해 황칠 추출물과 아르기닌과 가바에서 신경성 산화질소 합성효소(nNOS)를 초대배양한 cortex 세포에서 글루탐산염의 유무에 따른 아 질산염의 양을 측정함.



- Blank 시료는 미처리군을 의미하고, Glutamate 시료는 상기 실험대조군을 의미하고, Dp는 일반 황칠나무 추출물을 시료로 처리한 실험군, Hy-Dp는 가수분해 처리된 황칠나무 추출물을 시료로 처리한 실험군, Arg는 아르기닌을 시료로 처리한 실험군, GABA는 가바를 시료로 처리한 실험군을 의미하며, 각 실험군에서 숫자로 표기된 부분은 처리 농도( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )를 의미하고, +로 표기된 부분은 두 개 이상의 시료가 동시 처리된 실험군임.

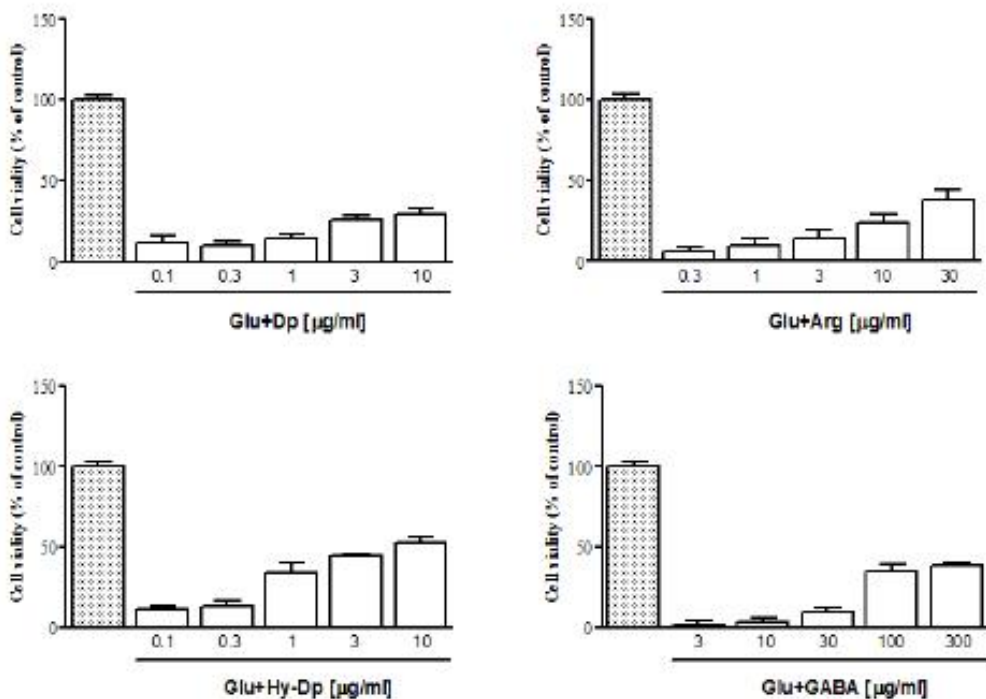
- 그 결과, 가수분해 효소 처리 황칠나무 추출물이 우수한 신경세포 보호 효과를 나타내는 것을 확인함. 가수분해 처리된 황칠나무 추출물은 일반 황칠나무 추출물, 아르기닌 또는 가바와 비교하여, 신경성 산화질소 합성효소의 함량을 현저하게 감소시키는 것으로 나타나, 매우 우수한 신경세포 보호효과를 나타냄.

<생존 세포수 측정을 통한 신경세포 보호 효과 확인>

- 4,5-디메틸디아졸-2-일-2,5-테페닐테트라졸리움 프로미드(MTT) 실험은 죽은 세포는 4,5-디메틸디아졸-2-일-2,5-테페닐테트라졸리움 프로미드를 4,5-디메틸디아졸-2-일-2,5-테페닐테트라졸리움 프로미드-포르마잔으로 환원시키지 못하여, 이 포르마잔의 생산량이 살아있는 세포수와 상관관계를 이룬다는 점에서 세포증식능 혹은 세포상해성 측정법으로 사용함.

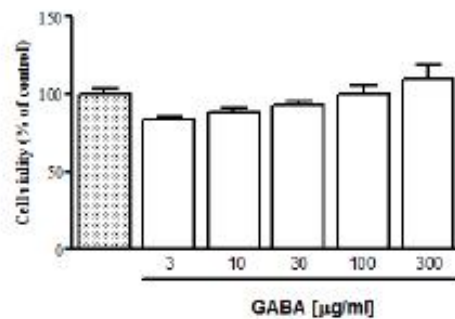
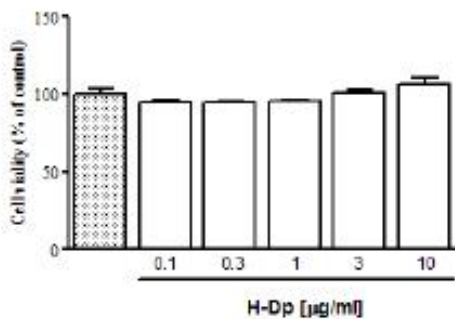
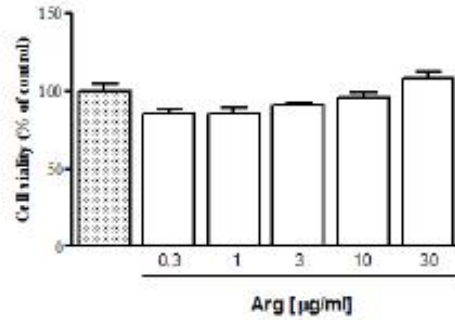
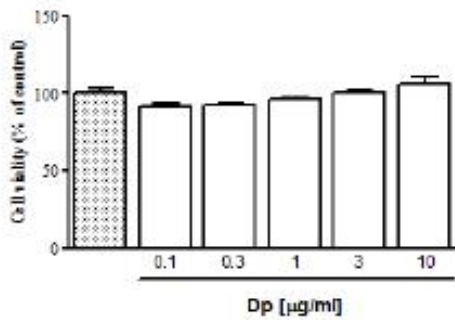
- 본 실험은 Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide(M2128, St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하여 수행함. 담황색물질의 4,5-디메틸디아졸-2-일-2,5-테페닐테트라졸리움 프로미드는 살아있는 세포의 미토콘드리아에 있는 효소로 테트라졸리움 고리가 암청색의 포르마잔으로 변화하는데, 이 변화량을 570nm의 흡광도를 측정함으로 정량함.

- 아르기닌 증폭 황칠추출물, 아르기닌 및 가바를 각각 신경성 산화질소 합성효소(nNOS)를 초대배양한 cortex 세포에서 글루탐산염과 함께 처리했을 때, 글루탐산염을 함께 처리하지 않고 각 시료를 처리 하였을 때의 포르마잔의 양으로 살아있는 세포의 수를 측정하여 수치화함.



- 그 결과, Dp(일반 황칠나무 추출물)을 시료로 처리한 실험군이고, Hy-Dp(아르기닌 증폭 가수분해 황칠추출물), 아르기닌 및 가바는 글루탐산염과 함께 처리된 경우 농도의 존적으로 신경세포 세포생존율을 증가시키는 것으로 나타나, 세포 보호 효과를 나타내는 것을 확인함.

- 또한, 가수분해 처리된 황칠나무 추출물은 일반 황칠나무 추출물, 아르기닌 또는 가바와 비교하여, 신경성 산화질소 합성효소의 함량을 현저하게 감소시키는 것으로 나타나, 매우 우수한 신경세포 보호효과를 나타내는 것을 확인함.



- 가수분해 처리된 황칠나무 추출물은 글루탐산염을 제외하고 처리하였을 때, 살아있는 세포의 수가 농도가 높아짐에 따라 무처리군과 비슷하거나 조금 증가하는 것으로 나타나, 본 발명에 따른 가수분해 처리된 황칠나무 추출물은 추출물 자체 독성이 아르기닌 또는 가바와 비교하여 좀 더 낮은 것을 확인하여, 인체에 안전한 조성물로 사용할 수 있는 것을 확인함.

9 추가실적

① 고용창출 :5명

- 비씨엘 바이오제약(주) : 조순복, 이경구, 윤익중, 채경남, 박소영

구분	사업자등록번호	사업장명	가입일자	가입종류	가입번호
구분	사업자등록번호	사업장명	가입일자	가입종류	가입번호
사업자등록번호	사업장명	가입일자	가입종류	가입번호	
사업장명	가입일자	가입종류	가입번호		
구분	주민등록번호	성명	가입일자	가입종류	
1	931530-1*****	이영관	2018.03.09	비가입	
2	990019-2*****	조순복	2018.03.01	2018.03.01	2018.03.01
3	601019-1*****	비과세	2018.11.01	2018.11.01	2018.11.01
4	810702-1*****	영문영	2017.09.01	2017.03.01	2017.09.01
5	600402-1*****	이경구	2018.04.03	2018.04.03	2018.04.03
6	600009-1*****	윤익중	2018.03.01	2018.03.01	2018.03.01
7	880207-1*****	최경준	2017.09.10	2017.09.10	2017.09.10
8	990402-2*****	채경남	2018.02.01	2018.02.01	2018.02.01
9	891114-2*****	박소영	2018.04.01	2018.04.01	2018.04.01
10	710232-1*****	최정호	2011.10.10	2011.10.10	2011.10.10
11	720424-1*****	황영권	2018.09.28	2018.09.28	2018.09.28
12	720723-2*****	박미경	2018.04.01	2018.04.01	2018.04.01
13	720818-8*****	김종희	2018.07.01	2018.07.01	2018.07.01
14	740217-1*****	박종문	2018.05.29	2018.05.29	2018.05.29
15	750510-2*****	김지희	2018.04.21	2018.04.21	2018.04.21
16	760401-2*****	김지희	2017.04.24	2017.04.24	2017.04.24
17	770210-2*****	박미숙	2017.04.03	2017.04.03	2017.04.03
18	790229-1*****	한원희	2018.02.12	2018.02.12	2018.02.12
19	791120-1*****	홍민규	2017.05.01	2017.05.01	2017.05.01

비씨엘바이오제약(주) 신규채용 4건 증빙

② 국제 학술대회 발표 : 7건

②-1. 대한화장품학회 43차 정기총회 및 춘계학술대회

- 일시 및 장소 : 2018.05.31. / 서울과학기술대학교
- 발표 제목 및 발표자 : Unripe *Rubus coreanus* Miquel has superior anti-aging and anti-melanogenesis effects than ripe *Rubus coreanus* Miquel. / 동신대학교 오윤서, 박경목

②-2. 2018 KoSFoST international symposium and annual meeting (한국식품과학회)

- 일시 및 장소 : 2018.06.27. / 벡스코(부산)
- 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오

②-3. 2018 KoSFoST international symposium and annual meeting (한국식품과학회)

- 일시 및 장소 : 2018.06.27. / 벡스코(부산)
- 발표 제목 및 발표자 : Hypocholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis*



L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오

②-4. 2018년도 국제심포지엄, 정기학술대회 및 정기총회 (한국식품영양과학회)

- 일시 및 장소 : 2018.11.01. / 벅스코(부산)

- 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오

②-5. 2018년도 국제심포지엄, 정기학술대회 및 정기총회 (한국식품영양과학회)

- 일시 및 장소 : 2018.11.01. / 벅스코(부산)

- 발표 제목 및 발표자 : Hypcholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오

②-6. 제39차 한국식품저장유통학회 정기총회 및 학술대회

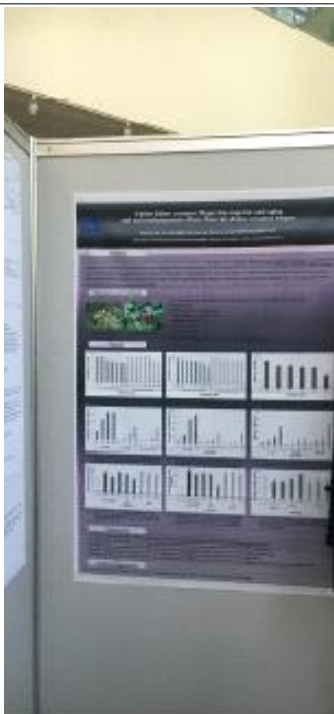
- 일시 및 장소 : 2018.11.16. / 전남대(광주)

- 발표 제목 및 발표자 : Anti-obesity effect of ellagic acid as a compound of *Rubus occidentalis* in high fat diet-induced obese mice / 정의선, 김선오

②-7. 제39차 한국식품저장유통학회 정기총회 및 학술대회

- 일시 및 장소 : 2018.11.16. / 전남대(광주)

- 발표 제목 및 발표자 : Hypcholesterolemic effects of unripe *Rubus occidentalis* L. extract in HepG2 Cells / 나주련, 김선오



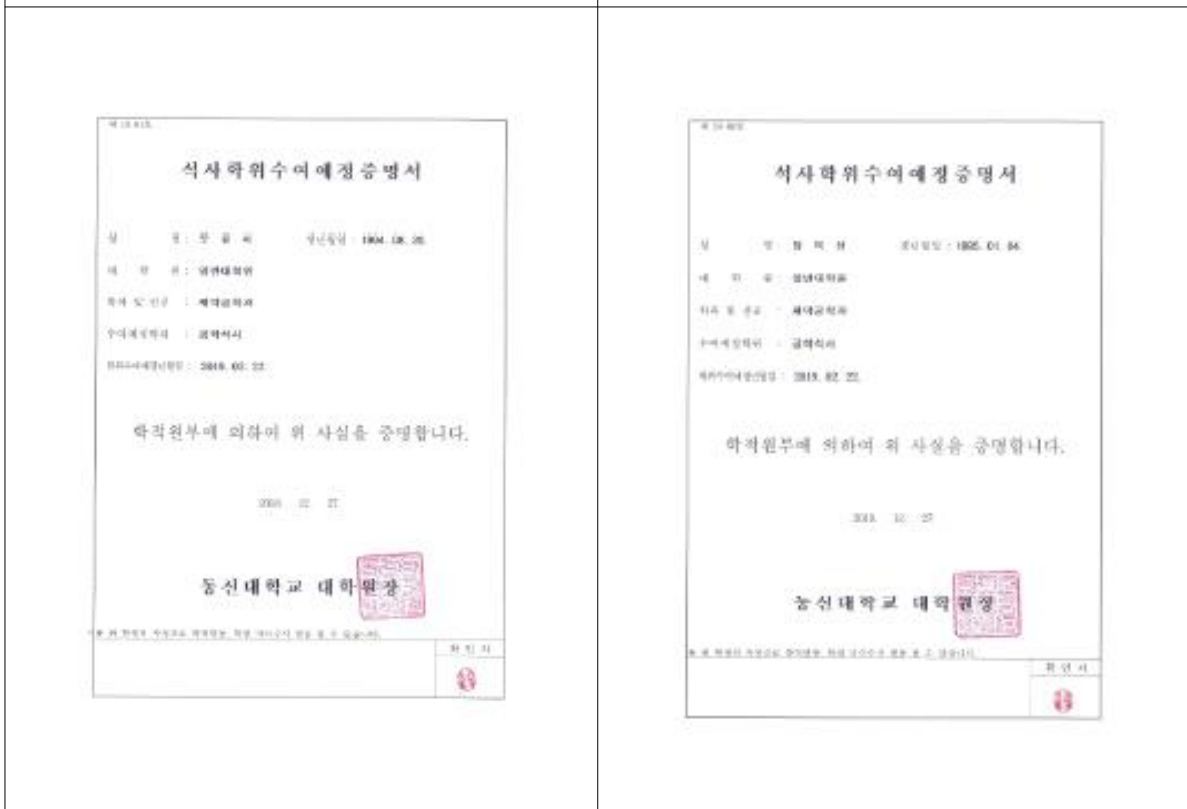
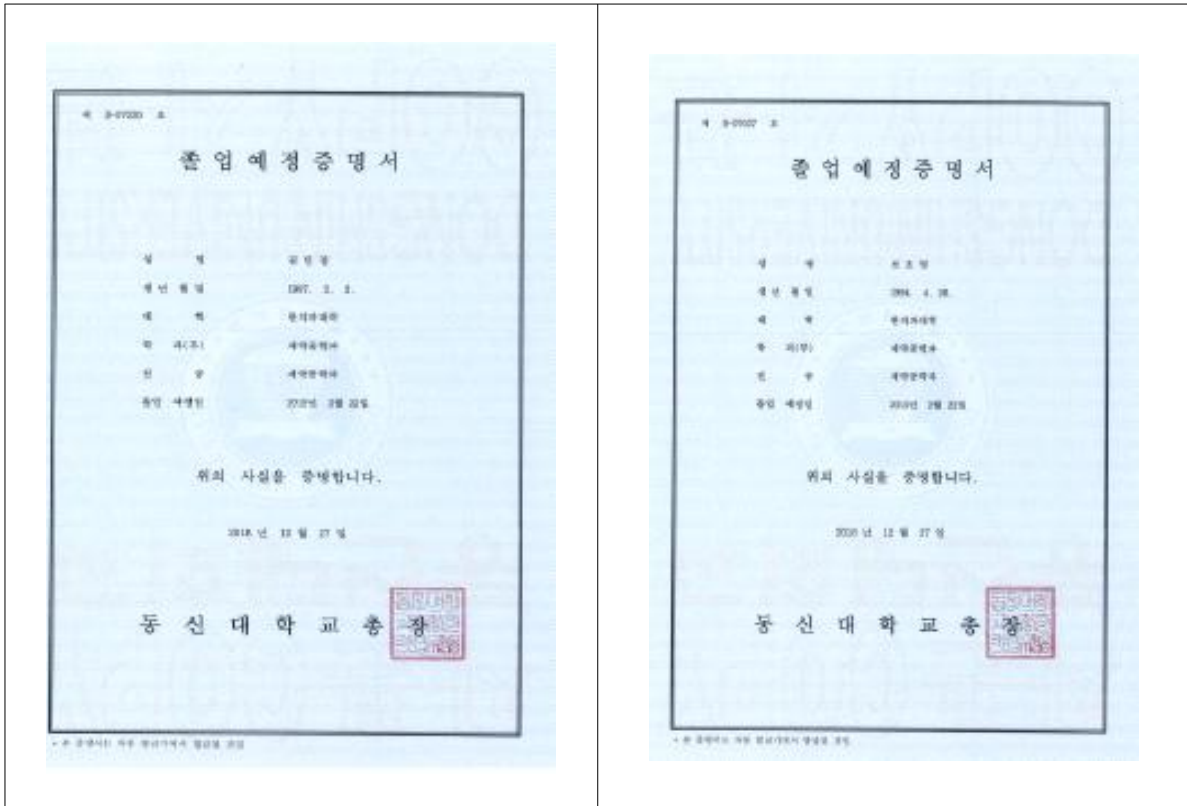
②-1. 대한화장품학회



②-2, 3. 2018 KoSFoST international symposium and annual meeting



③ 전문연구 인력양성



<연구인력양성 4명>

④ 산업기술 인력양성 : 동신대학교와 장기 현장 실습학생 15명 인력양성

- 본 연구의 in vivo 연구 수행과 관련, 동물실험실 이용 및 실험동물에 관한 이론 및 보정, 경구투여 등 실습에 대한 교육 프로그램 운영(2018. 7. 23. ~ 2018. 8. 31.)
- 동신대학교 학부 및 대학원생 총 15 명 (정의선, 김현영, 양유미, 오운서, 박지원, 선호영, 고재연, 박보영, 조태현, 강민아, 배재연, 황명현, 김강우, 김창완, 김인화)
- 교육 활용 및 기대효과 : 전문기술 습득 및 자격증 취득 (필기 합격 6명/실기합격 5명)

<p>1. 자격증명 : 실험동물기술원</p> <p>2. 보육일시 : 2018. 7. 23. ~ 2018. 8. 31.</p> <p>3. 교육장소 : 유비전학 중앙연구원 실험동물실</p> <p>4. 수강인원 : 총 45명 (제외공과과 34명)</p> <p>5. 감사행단</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <th>과장명</th> <th>총서명</th> <th>소속</th> <th>비고</th> </tr> <tr> <td>실험동물기술원 자격증취득과정</td> <td>정선우</td> <td>유비전학</td> <td></td> </tr> </table> <p>6. 교육내용</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>일차</th> <th>내용</th> <th>시간</th> <th>실시여부</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2018. 7. 23</td><td>실험동물의 생애와 생식 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 7. 24</td><td>실험동물의 영양과 사육 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 7. 25</td><td>실험동물의 유전자 통제 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 7. 30</td><td>실험동물의 검사 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 7. 31</td><td>동물실험실 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 1</td><td>3차 필기시험 대비 모의시험</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 9</td><td>실험동물 사육과 사육관리 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 7</td><td>실험동물의 복지와 윤리 (이론교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 8</td><td>이전일 모의시험의 최종 이론</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 12</td><td>3차 필기시험 대비 모의시험</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 24</td><td>실험동물 사육 및 보정 (실습교육)</td><td>5시간</td><td>실시 완료</td></tr> <tr><td>2018. 8. 31</td><td>실험동물 사육 및 사육관리 (실습교육)</td><td>3시간</td><td>실시 완료</td></tr> </tbody> </table>	과장명	총서명	소속	비고	실험동물기술원 자격증취득과정	정선우	유비전학		일차	내용	시간	실시여부	2018. 7. 23	실험동물의 생애와 생식 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 7. 24	실험동물의 영양과 사육 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 7. 25	실험동물의 유전자 통제 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 7. 30	실험동물의 검사 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 7. 31	동물실험실 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 8. 1	3차 필기시험 대비 모의시험	3시간	실시 완료	2018. 8. 9	실험동물 사육과 사육관리 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 8. 7	실험동물의 복지와 윤리 (이론교육)	3시간	실시 완료	2018. 8. 8	이전일 모의시험의 최종 이론	3시간	실시 완료	2018. 8. 12	3차 필기시험 대비 모의시험	3시간	실시 완료	2018. 8. 24	실험동물 사육 및 보정 (실습교육)	5시간	실시 완료	2018. 8. 31	실험동물 사육 및 사육관리 (실습교육)	3시간	실시 완료	<p>2. 교육 및 자격시험 응시결과</p> <p>(A) 필기 시험 응시 결과</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>과장명</th> <th>응시인원</th> <th>수험인원</th> <th>합격인원</th> <th>합격률(%)</th> <th>비고</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>실험동물기술원 자격증취득과정</td> <td>20명</td> <td>13명</td> <td>9명</td> <td>69%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>계</td> <td>20명</td> <td>13명</td> <td>9명</td> <td>69%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>No</th> <th>성명</th> <th>학과</th> <th>학번</th> <th>학점</th> <th>합격 여부</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>정의선</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.7</td><td>합격</td></tr> <tr><td>2</td><td>박보영</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.8</td><td>합격</td></tr> <tr><td>3</td><td>양유미</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.7</td><td>합격</td></tr> <tr><td>4</td><td>오운서</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.7</td><td>합격</td></tr> <tr><td>5</td><td>박지현</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98000</td><td>불합격</td></tr> <tr><td>6</td><td>전보영</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98001</td><td>합격</td></tr> <tr><td>7</td><td>고재연</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98001</td><td>합격</td></tr> <tr><td>8</td><td>박보영</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98002</td><td>합격</td></tr> <tr><td>9</td><td>조태현</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>10</td><td>강민아</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>11</td><td>배재연</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>12</td><td>황명현</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>13</td><td>김강우</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>14</td><td>김창완</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98004</td><td>합격</td></tr> <tr><td>15</td><td>김인화</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98004</td><td>합격</td></tr> </tbody> </table>	과장명	응시인원	수험인원	합격인원	합격률(%)	비고	실험동물기술원 자격증취득과정	20명	13명	9명	69%		계	20명	13명	9명	69%		No	성명	학과	학번	학점	합격 여부	1	정의선	제약공학부	1782101	3.7	합격	2	박보영	제약공학부	1782101	3.8	합격	3	양유미	제약공학부	1782101	3.7	합격	4	오운서	제약공학부	1782101	3.7	합격	5	박지현	제약공학부	4	14.98000	불합격	6	전보영	제약공학부	4	14.98001	합격	7	고재연	제약공학부	4	14.98001	합격	8	박보영	제약공학부	5	14.98002	합격	9	조태현	제약공학부	5	14.98003	합격	10	강민아	제약공학부	5	14.98003	합격	11	배재연	제약공학부	5	14.98003	합격	12	황명현	제약공학부	5	14.98003	합격	13	김강우	제약공학부	5	14.98003	합격	14	김창완	제약공학부	5	14.98004	합격	15	김인화	제약공학부	5	14.98004	합격
과장명	총서명	소속	비고																																																																																																																																																																												
실험동물기술원 자격증취득과정	정선우	유비전학																																																																																																																																																																													
일차	내용	시간	실시여부																																																																																																																																																																												
2018. 7. 23	실험동물의 생애와 생식 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 7. 24	실험동물의 영양과 사육 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 7. 25	실험동물의 유전자 통제 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 7. 30	실험동물의 검사 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 7. 31	동물실험실 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 1	3차 필기시험 대비 모의시험	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 9	실험동물 사육과 사육관리 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 7	실험동물의 복지와 윤리 (이론교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 8	이전일 모의시험의 최종 이론	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 12	3차 필기시험 대비 모의시험	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 24	실험동물 사육 및 보정 (실습교육)	5시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
2018. 8. 31	실험동물 사육 및 사육관리 (실습교육)	3시간	실시 완료																																																																																																																																																																												
과장명	응시인원	수험인원	합격인원	합격률(%)	비고																																																																																																																																																																										
실험동물기술원 자격증취득과정	20명	13명	9명	69%																																																																																																																																																																											
계	20명	13명	9명	69%																																																																																																																																																																											
No	성명	학과	학번	학점	합격 여부																																																																																																																																																																										
1	정의선	제약공학부	1782101	3.7	합격																																																																																																																																																																										
2	박보영	제약공학부	1782101	3.8	합격																																																																																																																																																																										
3	양유미	제약공학부	1782101	3.7	합격																																																																																																																																																																										
4	오운서	제약공학부	1782101	3.7	합격																																																																																																																																																																										
5	박지현	제약공학부	4	14.98000	불합격																																																																																																																																																																										
6	전보영	제약공학부	4	14.98001	합격																																																																																																																																																																										
7	고재연	제약공학부	4	14.98001	합격																																																																																																																																																																										
8	박보영	제약공학부	5	14.98002	합격																																																																																																																																																																										
9	조태현	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
10	강민아	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
11	배재연	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
12	황명현	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
13	김강우	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
14	김창완	제약공학부	5	14.98004	합격																																																																																																																																																																										
15	김인화	제약공학부	5	14.98004	합격																																																																																																																																																																										
<p>(B) 필기 시험 (제외) 응시 결과</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>과장명</th> <th>응시인원</th> <th>합격인원</th> <th>합격률(%)</th> <th>비고</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>실험동물기술원 자격증취득과정</td> <td>20명</td> <td>9명</td> <td>45%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>계</td> <td>20명</td> <td>9명</td> <td>45%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>No</th> <th>성명</th> <th>학과</th> <th>학번</th> <th>학점</th> <th>합격 여부</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>정의선</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.7</td><td>합격</td></tr> <tr><td>4</td><td>오운서</td><td>제약공학부</td><td>1782101</td><td>3.7</td><td>합격</td></tr> <tr><td>5</td><td>박지현</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98000</td><td>불합격</td></tr> <tr><td>6</td><td>전보영</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98001</td><td>합격</td></tr> <tr><td>7</td><td>고재연</td><td>제약공학부</td><td>4</td><td>14.98001</td><td>합격</td></tr> <tr><td>8</td><td>박보영</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98002</td><td>합격</td></tr> <tr><td>10</td><td>강민아</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>12</td><td>황명현</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98003</td><td>합격</td></tr> <tr><td>15</td><td>김창완</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98004</td><td>합격</td></tr> <tr><td>15</td><td>김인화</td><td>제약공학부</td><td>5</td><td>14.98004</td><td>합격</td></tr> </tbody> </table> <p>3. 교육성과 및 기대효과</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* 본 연구는 필기시험 합격률 40%~60% 이하의 학생 합격 달성</li> <li>* 필기시험 합격자는 2018년도 필기시험 응시자과 획득</li> <li>* 2018년도 필기시험자 중 실기시험 통과자는 2018년도 필기시험 면제</li> <li>* 제약공학부 재학생 필수 취득 자격증 교육프로그램 가능성 확인</li> <li>* 2급 자격 취득자는 1급 자격 취득(1회) 획득, 취업률 향상에 기여 기대함</li> <li>* 과학적이고 윤리적인 동물에 사용 및 취급 능력에 향상</li> <li>* 전공교육에 대한 흥미를 유발</li> <li>* 대학원, 석사 등 각종 유망 분야를 탐색가능하는 직역의 대학과 취업 기회를 구체화함</li> </ul>	과장명	응시인원	합격인원	합격률(%)	비고	실험동물기술원 자격증취득과정	20명	9명	45%		계	20명	9명	45%		No	성명	학과	학번	학점	합격 여부	1	정의선	제약공학부	1782101	3.7	합격	4	오운서	제약공학부	1782101	3.7	합격	5	박지현	제약공학부	4	14.98000	불합격	6	전보영	제약공학부	4	14.98001	합격	7	고재연	제약공학부	4	14.98001	합격	8	박보영	제약공학부	5	14.98002	합격	10	강민아	제약공학부	5	14.98003	합격	12	황명현	제약공학부	5	14.98003	합격	15	김창완	제약공학부	5	14.98004	합격	15	김인화	제약공학부	5	14.98004	합격	<p>3. 증명사진</p> <div style="display: grid; grid-template-columns: 1fr 1fr; gap: 5px;">       </div>																																																																																													
과장명	응시인원	합격인원	합격률(%)	비고																																																																																																																																																																											
실험동물기술원 자격증취득과정	20명	9명	45%																																																																																																																																																																												
계	20명	9명	45%																																																																																																																																																																												
No	성명	학과	학번	학점	합격 여부																																																																																																																																																																										
1	정의선	제약공학부	1782101	3.7	합격																																																																																																																																																																										
4	오운서	제약공학부	1782101	3.7	합격																																																																																																																																																																										
5	박지현	제약공학부	4	14.98000	불합격																																																																																																																																																																										
6	전보영	제약공학부	4	14.98001	합격																																																																																																																																																																										
7	고재연	제약공학부	4	14.98001	합격																																																																																																																																																																										
8	박보영	제약공학부	5	14.98002	합격																																																																																																																																																																										
10	강민아	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
12	황명현	제약공학부	5	14.98003	합격																																																																																																																																																																										
15	김창완	제약공학부	5	14.98004	합격																																																																																																																																																																										
15	김인화	제약공학부	5	14.98004	합격																																																																																																																																																																										

<동신대학교 장기현장실습 인력양성>



⑤ 홍보 : 총 27 건

**베타뉴스** 창립 20주년  
 생명의 경계를 넘어서다

뉴스 | KTV | 채널 | 국제 | 외국 | 해외·부지

**당신보다 당신을 사랑하겠습니다**  
 건강한 몸과 행복한 생활을 위하여 베타뉴스는 모든 국민이 건강을 추구하는 데 도움이 되도록 노력하겠습니다.

**산업** **비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공**

기사 | 2019.03.18 | 14:00

비엔텍(대표이사 김민준)은 18일 '비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공' 기사를 게재했다. 기사 내용은 다음과 같다.

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

**신약 미숙과복분자 콜레스테롤 개선 임상 성공**

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

비엔텍 임상연구팀 김민준 책임연구원은 "전통적으로 사용된 미숙과 복분자를 새로운 성분신약을 통해 활용

**충청매일**

3월 18일

**비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 인체적용시험 성공**

3월 18일 14:00 | 충청매일 | 14:00

**비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공**

비엔텍(대표이사 김민준)은 18일 '비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공' 기사를 게재했다. 기사 내용은 다음과 같다.

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

**신약 미숙과복분자 콜레스테롤 개선 임상 성공**

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

비엔텍 임상연구팀 김민준 책임연구원은 "전통적으로 사용된 미숙과 복분자를 새로운 성분신약을 통해 활용

베타뉴스 | 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 인체적용시험 성공 효과 입증

acrofan

**비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 인체적용시험 성공 효과 입증**

비엔텍(대표이사 김민준)은 18일 '비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공' 기사를 게재했다. 기사 내용은 다음과 같다.

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

**신약 미숙과복분자 콜레스테롤 개선 임상 성공**

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

비엔텍 임상연구팀 김민준 책임연구원은 "전통적으로 사용된 미숙과 복분자를 새로운 성분신약을 통해 활용

충청매일 | 비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공 효과 입증

beta news

**비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 인체적용시험 성공 효과 입증**

비엔텍(대표이사 김민준)은 18일 '비엔텍, 미숙과 복분자의 콜레스테롤 개선 임상 성공' 기사를 게재했다. 기사 내용은 다음과 같다.

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

**신약 미숙과복분자 콜레스테롤 개선 임상 성공**

비엔텍은 국내산 미숙과 복분자의 활용 가능성을 높이기 위해 콜레스테롤 개선 인체적용시험을 국제적으로 최초로 국내 임상시험에서 실시해 성공적으로 그 효과를 입증했다고 18일 밝혔다.

비엔텍 임상연구팀 김민준 책임연구원은 "전통적으로 사용된 미숙과 복분자를 새로운 성분신약을 통해 활용





. 연구개발 성과 및 평가 방법

평가항목 (주요성능)	단 위	전 체 항 목 에 차 지 는 비 중 (%)	세계최고 수준 보유국/ 보유기업	연구개 발전국 내수준	개발목표치 %			평가방법
			성능수준	성능 수준	1차 년도	2차 년도	3차 년도	
1. 지표성분 탐색 및 물질 표준화 기술	건	10	100 (미국Merck & Co)	70	40	60	0	지표성분 선정 2건
2. <i>in vitro</i> 평가기술 (혈중콜레스테롤 기능개선)	건	10	100(미국)	40	60	20	20	assay계 확립 3건 기능성 확인 4건
3. <i>in vivo</i> 평가기술 (혈중 콜레스테롤 기능개선)	건	10	100(일본/키이 세이약품공업)	30	0	60	40	기능성 확인 4건
4. 최적 활성 복합비 규명	건	15	100 (미국Merck & Co)	70	30	50	20	기능성 증강(시너지) 30% 이상 증강 증명 : 2건
5. 안전성 평가	건	5	100 (미국Merck & Co)	70	0	60	40	유해성 안전성 평가 보고서 3건
6. 건강기능식품 제품 생산	건	15	100 (일본/가네보)	80	0	50	50	제품생산 3건(품목제조신고서)
7. 건강기능식품 소재개발 (임상시험)	건	15	100 (일본/가네보)	80	20	50	30	임상시험 결과보고서 1건
8. 특허출원	건	10	100(미국)	50	25	50	25	3건 특허출원 (출원서)
9. 논문 및 학술발표	편	10	100(미국)	50	0	50	50	논문5건 / 학술발표 4건

다. 성과목표에 대한 자체평가

성과목표	자 체 평 가
콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정 획득을 위한 인체적용시험 완료	- 인체적용시험 완료 및 혈행개선 효능 검증 확보 완료 - 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, Apolipoprotein B, NON HDL콜레스테롤의 감소 효과 확인 (placebo군과 유의적 인 차이 확인)
개별인정형 건강기능식품 원료 신청	- 기원, 개발경위, 국내외 인정 및 사용현황, 제조방법, 원 료특성, 기능(지표)성분 및 시험방법, 유해물질, 안전성, 기능성, 섭취량에 대한 근거 자료 확보 완료 - 식약처 신청 완료
건강기능식품 기능성 원료 대량 생산 및 산업화 추진	- 미숙과복분자5%주정추출물 대량생산 및 산업화 완료 - 건강기능식품 제품화를 위한 미숙과 복분자 5%주정추출 분말 및 농축액의 품목신고 2건
표준화된 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 원료 품질 안전성 관련 자료 확보	-미숙과복분자 추출물의 중금속, 농약성분 등 유해성분 분 석 완료 및 성적서 확보(건기식 개별인정형 신청에 활용) -아르기닌 증폭 황칠나무 추출물의 중금속, 농약성분 등 유해성분 분석 완료 및 성적서 확보

<p>콜레스테롤 개선 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물을 이용한 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미숙과 복분자 추출물 함유 건강기능식품 개발 완료 (2018년도 5건, 2017년도 6 건, 2016년도 3건)</li> <li>- 제품 매출금액 : 1,010,690,128 원</li> </ul>
<p>콜레스테롤 개선 기능성 강화 제품 개발을 위한 개별인정을 획득한 미숙과 복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠나무 추출물을 혼합한 복합 추출물을 이용한 콜레스테롤 개선 프리미엄 건강기능식품 완제품 생산 및 산업화</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 복분자, 황칠 함유 프리미엄 건강기능식품 제품 개발 완료 (제품명 : 콜다운)</li> <li>- 발주완료</li> </ul>
<p>혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성 억제 효능 <i>in vivo</i> 기전 규명</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미숙과복분자5%주정추출물의 <i>in vivo</i> 동물모델 2종류에서 혈중 요산 배출 촉진 및 요산 생성억제 효능 검증 완료</li> </ul>
<p>미숙과 복분자 추출물의 신규 기능성 발굴을 위한 <i>in vitro</i> 효능 스크리닝</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-미숙과복분자 추출물과 아르기닌 증폭 황칠추출 혼합물의 뇌 신경세포에서 신경산화질소 (nNOS) 감소효과 확인 (<i>in vitro</i>) 및 특허출원 1건 완료</li> </ul>

. 달성도

성과 목표	사업화지표										연구기반지표										
	지식 재산권			기술 실시 (이전)		사업화					기술 인증	학술성과				교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍 보		기타 (타 연구 활용 등)	
	특 허 출원	특 허 등록	품 종 등록	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출	투 자 유 치		논 문	SC I		학 술 발 표			정 책 활 용	홍 보 전 시		
													비 SC I	IF							
단위	건	건	건	건	백 만 원	백 만 원	백 만 원	백 만 원	명	백 만 원	건	건	건	건	명	건	건				
가중치	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
최종목표	6	6	0	1	0	14	2500	3500	30	0	2	5	3	-	14	0	16	2	7	0	
1 차 년 도	목 표	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	-	0	0	2	0	0	0	
	실 적	1	0	0	0	0	1	188	64	5	0	0	0	-	5	2	1	0	0	-	
2 차 년 도	목 표	1	1	0	0	0	1	400	100	3	0	0	1	1	-	2	0	2	1	1	0
	실 적	1	0	0	0	0	4	241	102	3	50	0	0	0	-	2	3	3	1	1	0
3 차 년 도	목 표	1	1	0	1	0	2	600	100	1	0	1	2	1	-	2	0	2	0	1	0
	실 적	1	0	0	1	0	6	553	99	5	0	0	1	3	-	7	1	5	1	26	0
소 계	목 표	3	2	0	1	0	3	1000	200	6	0	1	3	2	-	4	0	6	1	2	0
	실 적	3	0	0	1	0	11	984	265	13	50	0	1	3	-	14	6	9	2	27	0
달성도	100	0	-	100	-	37	98	133	217	초 과	0	33	150	-	350	600	150	200	1350		

### 제 3 절. 연구목표 미달성 시 원인(사유) 및 차후대책(후속연구의 필요성 등)

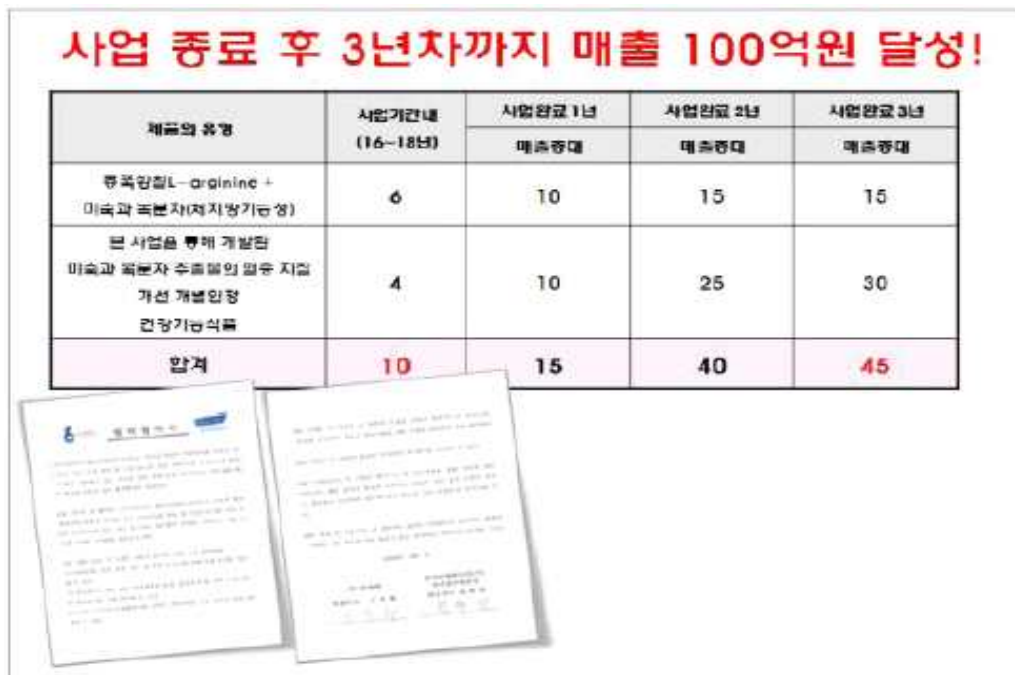
- 본 과제의 사업목표는 혈중 콜레스테롤 개선 기능을 갖는 미숙과 복분자의 건강기능식품 개발 및 산업화로, 건강기능식품 개별인정을 사업기간 내 1건 획득을 주요목표로 삼고, 이를 위하여 인체적용시험, 안전성, 표준화, 기능성, 사업화와 같은 세부적인 정량목표를 설정하여 추진하였음.
- 해당 사업의 성공 추진을 위하여 최선을 다하여 수행하였으며, 그 결과 미숙과복분자5% 추출물의 표준화, 안전성, 사업화뿐만 아니라, 인체적용시험의 성공 완료하여 그 기능성을 검증받음. 현재, 이 모든 데이터를 이용하여 건강기능식품 개별인정형 획득을 위하여 식약처에 신청을 완료한 상태로 본 과제의 가장 큰 목표였던 개별인정형 획득을 아직 달성하지 못한 상태임.
- 건강기능식품 개별인정 신청 및 확보를 (8월~11월)로 계획하였으나, 진행 과정 중 발생하는 절차의 지연과 특히 인체적용시험단계에서 피험자 모집에서 상당한 시간이 소요된 점 등으로 인하여 본 사업의 성공추진을 위하여 계획하였던 일정보다 조금씩 더 늘어나, 과제 종료시점에서 개별인정 신청이 진행되었음. 따라서 개별인정형 획득 목표를 달성하지 못하였음.
- 하지만, 현재 식약처의 심사가 진행되고 있는 중으로, 심사가 완료되는 일정이 19년도 내에 이뤄질 예정이므로, 중대한 문제가 발생하지 않는 한, 보완 등의 절차를 통해 개별인정형 획득이 2019년 년내에 가능할 것으로 사료되며, 해당 목표 달성 시, 국내 소재 복분자의 새로운 기능성의 과학적 검증이 인정받을 뿐만 아니라, 고부가가치 사업화 소재로서 그 가치가 매우 높을 것으로 사료됨.
- 또한 해당 소재의 산업화를 위하여 원료부터 제품개발, 마케팅, 유통 등 다양한 분야의 전문가들과 협업 가능한 상태로 건강기능식품 개별인정을 획득한 후 바로 매출 증대와 연결될 것으로 예상됨.

## 제 4 장. 연구결과의 활용 계획 등

### 제 1 절. 연구개발 결과의 활용방안

#### ■ 사업기간 내 연구개발 결과물 활용 방안

- 기능성 탐색 및 규명을 통해 미숙과 복분자 추출물과 황칠나무 추출물을 활용한 원료 개발
- 미숙과 복분자 추출물을 활용한 콜레스테롤개선 개별인정 획득을 위한 모든 전 단계 수행완료를 통한 사업기간 내 개별인정 획득
- 사업기간 내 개별인정 원료 및 제품의 상용화를 통한 수익 창출 : 10억원



- 사업기간 내 콜레스테롤 개선 건강기능식품 개별인정원료로서 1차적으로 승인을 취득한 후 지속적으로 연구개발을 통해 기능성 추가를 계획 중임
- 미숙과 복분자를 이용한 건강기능식품원료의 생산 및 상용화를 통해 시장 상황과 산업화 방향을 파악하고 향후 2중 3중 기능성을 갖는 제품을 개발할 예정임

#### ■ 사업종료 후 연구개발 결과물 활용 방안

- 미국, 유럽 등 대형 시장 진입을 위한 미국 FDA의 NDI 승인 획득
- 공격적 해외 수출 마케팅을 통한 개별인정원료 및 제품의 해외 수출 활성화
- 국내 시장을 타겟으로 한 스타제품 개발 및 출시
- 건강기능식품 상용화를 통한 수익 창출 : 100억이상/년

■ **복분자와 황칠나무 소재를 마케팅하기 위한 포인트 확립**

- 99% 이상이 전라남도에서 재배되는 전라남도 절대 우위 산림자원
- 소비자에게 생소한 이름, 익숙하지 않은 모양, 알려지지 않은 효능
- 도료로 사용된다는 이미지로 식품으로서의 공동브랜드 이미지 구축필요
- 학명(Dendropanax)으로 만병통치약을 의미하는 스토리텔링 적극 활용
- “황칠나무” 이미지에서 “식품”의 이미지와 “건강에 이로움” 이미지로 전환 필요
- 진시황제가 “불로초”라 믿었다는 전설을 활용한 스토리텔링 활용

■ **신개념 마케팅믹스 전략 수립**

- 콜레스테롤 개선 건강기능식품 소재를 이용한 건강기능식품의 마케팅 전략은 제품위주의 4Ps (Product, Price, Place, Promotion) 형태의 마케팅이 추진되고 있음
  - 제품(Product) : 고객에게 팔려고 하는 상품을 의미하고, 고객의 욕구를 충족시킬 수 있는 유무형의 모든 것
  - 가격(Price) : 상품과 서비스의 효용 및 가치로서 소비자에게는 상품의 가치를 금액으로 표시한 것
  - 유통(Place): 상품을 어디에서 판매할 것인가 하는 입지적인 측면을 말하며 서비스가 생산자로부터 최종 소비자에게 전달되는 과정
  - 프로모션(Promotion) : 소비자에게 상품을 알리고 다른 상품과 비교 설득하고 소비자의 구매 성향을 바꾸어 나가는 것으로, 대인판매, 광고, 홍보, 판매촉진등이 해당
- 콜레스테롤 개선 건강기능식품 소재를 이용한 건강기능식품의 마케팅믹스 전략을 4Ps 전략을 통해 판매가 이루어질 경우 공급의 과잉과 불황으로 경쟁이 치열해짐
- 따라서 본 사업단에서 추진하는 2단계 사업의 마케팅믹스 전략은 소비자 관점에서 모든 제품화부터 마케팅까지 소비자가 주체가 되는 신개념 마케팅믹스 전략인 **4Cs(Consumer, Cost, Convenience, Communication) 전략**을 통해 황칠 나무 산업의 마케팅을 추진하고자 함

제품(Product) ⇔ 고객(Consumer)	제품을 먼저 생각하기보다 소비자가 무엇을 원하는지 찾아내서 공급하는 마케팅
가격(Price) ⇔ 비용(Cost)	소비자가 원하거나 필요로 하는 것을 충족시키는데 필요한 시간과 금액을 모든 기회비용으로 투자
유통(Place) ⇔ 편의(Convenience)	판매장소보다 구매와 이동, 그리고 사용의 편의성, 더 나아가 사용 후 폐기성까지 고려한 제품화 및 마케팅
프로모션(Promotion) ⇔ 의사교환(Communication)	특히 황칠 제품은 소비자의 의사가 쌍방향으로 교환되어야 하며, 상품이나 서비스가 있다는 사실을 쉽게 알리는 것이 시급함



○ 4Cs의 관점에서 예비적 황칠나무 건강기능식품의 마케팅믹스 전략

- ① 특색있는 차별화된 제품을 만들어서 소비자가 효과에 만족하게 함
- ② 건강을 지키기에 적절한 가격에 판매
- ③ 소비자가 쉽게 구매하기 좋은 접점에서 판매
- ④ 기능성을 소비자에게 알리고, 구매한 소비자의 의견에 귀 기울임

○ 소비자에게 유용성을 잘 알리는 것이 전체 시장을 크게 만들기 때문에, 한번 알게 된 제품의 기능성에 대한 인식을 판매 이후에도 소비자와의 커뮤니케이션을 통한 고객만족을 이루어냄으로서 재구매로 이어지는 가장 좋은 방법

### ■ “연구개발결과 활용 분야 및 활용방안 ”

○ 본 사업에서 개발되는 기술은 미국 유럽 등 선진국에서 급성장하고 있는 혈관건강과 혈행 개선의 건강 관련 시장의 산업화와 국내 시장의 선도적 역할을 통해 활용도가 클 것으로 예상됨

- 기전이 규명된 혈관건강과 혈행 개선 타겟 건강기능식품 소재의 개발
- 국내 자생/재배 산림작물의 건강기능식품 원료로 활용가능성 타진
- 요산 생성 억제 등 부가적으로 미치는 연계효과와 기전 및 효과의 정량적 방법 제시
- 의약품 소재개발의 기초자료로서 활성물질과 작용기전의 검증에 활용
- 축적된 연구개발 기법, 시제품 및 인프라를 이용하여 전 세계 혈관 관련 시장 진출에 적용 가능
- 국내 농산물을 이용한 제품개발로 외국 소재에 종속된 제품출시를 극복하도록 국내 혈관 건강기능식품 경쟁력 강화에 활용
- 선진 기술의 확보로 혈관건강 관련 원천특허의 확보 및 기술 종속성 탈피 가능

○ 본 과제의 황칠나무가 건강기능식품의 소재화가 진행되어 기능성이 증명될 경우 건강기능식품의 개발을 위한 대규모의 소재 확보와 가공이 예상되며, 더불어 본 소재를 함유한 건강지향식품의 다양한 개발로 이어져 자원 소재지에서의 산림자원 재배 및 농식품가공의 규모가 증대, 강화될 것임

○ 본 과제의 소재인 황칠나무와 복분자의 경우 우리나라 임산물 지역자원으로 건강기능식품으로 개발될 경우 지역적으로 농가의 신소득 및 지역 생산기업의 고부가가치화를 예상할 수 있으며, 그 기능이 과학적 근거에 의해 검증되었을 경우 global 제품으로 활용될 수 있음

○ 본 과제에서 개발된 식품소재 및 제품들은 그 원산지가 확실하며 안전성이 보장되므로 국내시장 뿐 아니라 해외시장 진출도 예상되며, 원료 혹은 사업적 연계를 원하는 외국기업의 접근도 예상할 수 있음

○ 또한 본 과제에서 확립된 기술 및 인프라를 이용하여 다른 산림자원의 소재화 연구에 활용할 수 있는 시너지 효과가 예상되며, 이를 산업화하는데 있어 시간과 노력의 단축될 것임

## 제 2 절. 기대성과 및 파급효과

### ■ “다각적 기대 효과”

#### 1. 농업 산업의 동반 발전

- 지역특화 산림작물인 황칠나무와 복분자 유래 건강기능식품들을 개발함으로써 국산 농업 자원의 확보와 이의 활용도 증대는 농가 소득 향상에 직접적으로 기여함
- 지역 특산 농업자원이 단순 농산물 수준에서가 아니고 제품화 또는 소재화하기 위해 고차가공 됨으로서 벼농사 위주의 지역농업에서 고부가가치 산업으로 탈피하는 계기가 될 수 있음
- 황칠나무 및 복분자 같은 특화자원의 산업화 효율을 증대함으로써 낙후된 지역농업에 새로운 소득 창출 기회를 제공함
- 원료의 재배에서 가공을 거쳐 제품 생산에 이르는 전 공정을 국내에서 진행함으로써 고가 소재의 수입대체 효과 있음
- 황칠나무의 기능성을 높이기 위하여 가공방법 중 activator들을 활용한 연구가 국내외 거의 없어 신기술 개발 시 농업관련 학문발전에 크게 기여할 것임
- 특산자원의 친환경적 재배로 저탄소 녹색성장의 모델을 제시할 수 있음
- 기능과 효능이 입증된 안전한 성인병 및 노인성질환관련 예방/개선용 소재를 생산 공급함으로써 고령화 사회의 질병 예방에 기여함
- 지역특화 작물인 황칠나무 및 복분자 유래 건강기능식품 개발로 경제, 의료, 복지, 정신 건강 등 사회적 문제 해결에 큰 도움이 됨
- 특산자원 추출 등 소재산업의 활성화로 일자리 창출, 지역경제 활성화 및 전문 인력양성에 기여함

#### 2. 기술적 측면

- 우리나라의 수많은 특화 농산작물을 재배하고 있지만 그 기능성을 규명하여 고부가가치 건강기능식품으로 발전시키기 어려웠던 1차적인 문제였던 기능성 스크리닝 기술과 장비의 부재였으나, 본 과제를 통해 기능성식품 전문 기능성소재 탐색 기술과 인력의 능력이 향상됨에 따라 향후 더 많은 특화자원의 고부가가치화가 이루어 질 것임
- 한국인 호발성 질환 및 의약품 개발 연구에 집중되었던 연구력을 혈관건강 및 혈행 개선을 위한 기능성식품 개발에 투자한다는 점과 다양한 동물모델에서 기능성물질을 탐색하고 기능성을 규명하는 연구방법을 통해 기능성 물질을 선별하는 연구는 이후 다양한 노인성질환 연구 및 혈관건강 기능성식품 개발 연구에 초석이 될 것임

#### 3. 경제·산업적 측면

- 본 연구의 결과는 면역학, 생리학, 생화학, 약리학 등의 관련 분야의 발전 및 기능성 소재로서의 산업화 가치가 클 것으로 예상함
- 또한 치료보다 더 중요한 재발 방지 및 후유증 억제 차원에서 혈관건강의 호발연령인 중년층의 사회적·경제적 손실을 줄일 수 있음
- 문명이 발달하고 사회가 더 복잡해짐에 따라 혈관질환의 발생빈도는 점점 증가하고 있어서 이 분야의 연구가 절실히 요구되고 있으므로 향후 건강기능식품시장 동향에도 큰 변화가 생길 것으로 본 과제의 성공적인 수행은 그 경제, 산업적 파급효과가 상당히 큼

### 주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 고부가가치식품기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 고부가가치식품기술 개발사업의 연구 결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 아니됩니다.